

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Harvoni 90 mg/400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg ledipasvirja in 400 mg sofosbuvirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 156,8 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 261 mikrogramov barvila sončno rumeno FCF aluminium lake.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Oranžne, filmsko obložene tablete v obliki romba z merami 19 mm x 10 mm, z vtisnjeno oznako »GSI« na eni in »7985« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Harvoni je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (CHC-*chronic hepatitis C*) pri odraslih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Za aktivnost, specifično za genotip virusa hepatitisa C (HCV), glejte poglavji 4.4 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Harvoni mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v obravnavi bolnikov s CHC.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Harvoni je ena tableta enkrat na dan s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Preglednica 1: Priporočeno trajanje zdravljenja za zdravilo Harvoni in priporočena uporaba sočasno dajanega ribavirina za nekatere podskupine

Populacija bolnikov*	Zdravljenje in trajanje
<i>Bolniki s CHC genotipa 1, 4, 5 ali 6</i>	
Bolniki brez ciroze	Zdravilo Harvoni 12 tednov. <ul style="list-style-type: none"> - O 8 tednih zdravljenja Harvoni je možno razmisliti pri predhodno nezdravljenih bolnikih, okuženih z genotipom 1 (glejte poglavje 5.1, študija ION-3). - O 12 tednih zdravljenja Harvoni + ribavirina ali 24 tednih zdravljenja Harvoni (brez ribavirina) je treba razmisliti pri predhodno zdravljenih bolnikih z negotovo možnostjo za naknadno ponovno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).
Bolniki s kompenzirano cirozo	Zdravilo Harvoni + ribavirin 12 tednov ali Zdravilo Harvoni (brez ribavirina) 24 tednov. <ul style="list-style-type: none"> - O 12 tednih zdravljenja Harvoni (brez ribavirina) je možno razmisliti pri bolnikih, za katere je bilo ocenjeno, da imajo nizko tveganje za klinično napredovanje bolezni in imajo možnost za naknadno ponovno zdravljenje (glejte poglavje 4.4)
Bolniki po presaditvi jeter brez ciroze ali s kompenzirano cirozo	Zdravilo Harvoni + ribavirin 12 tednov (glejte poglavje 5.1). <ul style="list-style-type: none"> - O 12 tednih (pri bolnikih brez ciroze) ali 24 tednih (pri bolnikih s cirozo) zdravljenja Harvoni (brez ribavirina) je možno razmisliti pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z ribavirinom ni primerno ali ga ne prenašajo.
Bolniki z dekompenzirano cirozo ne glede na presaditev	Zdravilo Harvoni + ribavirin 12 tednov (glejte poglavje 5.1). <ul style="list-style-type: none"> - O 24 tednih zdravljenja Harvoni (brez ribavirina) je možno razmisliti pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z ribavirinom ni primerno ali ga ne prenašajo.
<i>Bolniki s CHC genotipa 3</i>	
Bolniki s kompenzirano cirozo in/ali predhodno neuspešnim zdravljenjem	Zdravilo Harvoni + ribavirin 24 tednov (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

* Vključuje bolnike s sočasno okužbo z virusom humane imunskve pomanjkljivosti (HIV).

Če se uporablja v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

Pri bolnikih brez dekompenzirane ciroze, pri katerih je treba k režimu zdravljenja dodajati ribavirin (glejte preglednico 1), temelji dnevni odmerek ribavirina na telesni masi (< 75 kg = 1.000 mg in ≥ 75 kg = 1.200 mg) in se daje peroralno v dveh razdeljenih odmerkih s hrano.

Pri bolnikih z dekompenzirano cirozo je treba ribavirin dajati z začetnim odmerkom 600 mg v razdeljenih dnevni odmerkih. Če bolnik začetni odmerek dobro prenaša, ga je mogoče povečevati do največ 1.000–1.200 mg na dan (1.000 mg za bolnike s telesno maso < 75 kg in 1.200 mg za bolnike s telesno maso ≥ 75 kg). Če bolnik začetnega odmerka ne prenaša dobro, je treba odmerek zmanjšati, kot je klinično indicirano, na podlagi vrednosti hemoglobina.

Prilaganje odmerka ribavirina pri bolnikih, ki jemljejo 1.000–1.200 mg na dan

Če se zdravilo Harvoni uporablja v kombinaciji z ribavirinom in ima bolnik resne neželene učinke, ki so morebiti povezani z ribavirinom, je treba odmerek ribavirina prilagoditi ali ukiniti, kakor je ustrezno, dokler ni neželeni učinek odpravljen ali postane manj resen. V preglednici 2 so navedene smernice za prilaganje in ukinitve odmerka na podlagi bolnikovih koncentracij hemoglobina in srčnega statusa.

Preglednica 2: Smernice za prilagajanje odmerka ribavirina pri sočasnem dajanju z zdravilom Harvoni

Laboratorijske vrednosti	Zmanjšajte odmerek ribavirina na 600 mg/dan, če:	Ukinite ribavirin, če:
Hemoglobin pri bolnikih brez bolezni srca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin pri bolnikih s stabilno boleznijo srca v anamnezi	zmanjšanje hemoglobina za ≥ 2 g/dl v 4-tedenskem obdobju zdravljenja	< 12 g/dl kljub 4-tedenski uporabi zmanjšanega odmerka

Če je bila uporaba ribavirina prekinjena zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti ali klinične manifestacije, se lahko znova poskusi dajanje ribavirina v odmerku 600 mg na dan, nato pa se odmerek poveča na 800 mg na dan, vendar pa se povečanje odmerka ribavirina na prvotno določen odmerek ne priporoča (1.000 mg do 1.200 mg na dan).

Bolnikom je treba naročiti, naj vzamejo dodatno tableto, če v 5 urah po odmerjanju bruhamo. Če se bruhanje pojavi več kot 5 ur po odmerjanju, dodaten odmerek ni potreben (glejte poglavje 5.1).

Če bolnik izpusti odmerek in je preteklo manj kot 18 ur od običajnega časa za jemanje zdravila, bolniku naročite, naj tableto vzame takoj, ko je mogoče, nato pa naj naslednji odmerek vzame ob običajnem času. Če je preteklo več kot 18 ur, bolniku naročite, naj počaka in vzame naslednji odmerek ob običajnem času. Bolniku je treba naročiti, naj ne vzame dvojnega odmerka.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka zdravila Harvoni ni treba prilagajati. Varnost ledipasvirja/sofosbuvirja ni bila ocenjena pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjena stopnja glomerularne filtracije [eGFR-estimated glomerular filtration rate] < 30 ml/min/1,73 m²) ali pri bolnikih z boleznijo ledvic v končni fazi (ESRD-end stage renal disease), zaradi katere bolnik potrebuje hemodializo (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro (stopnja A, B ali C po Child-Pugh-Turcotteu [CPT]) odmerka zdravila Harvoni ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Varnost in učinkovitost ledipasvirja/sofosbuvirja pri bolnikih z dekompenzirano cirozo sta bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Harvoni pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnikom je treba naročiti, naj pogoltnejo celo tableto s hrano ali brez nje. Zaradi grenkega okusa je priporočljivo, da se filmsko obložene tablete ne žveči in ne drobi (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno dajanje z rosuvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Uporaba z močnimi induktorji P-gp

Zdravila, ki so močni induktorji P-glikoproteina (P-gp) v črevesju (rifampicin, rifabutin, šentjanževka [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital in fenitoin). Sočasna uporaba bo močno zmanjšala koncentracije ledipasvirja in sofosbuvirja v plazmi in lahko povzroči izgubo učinkovitosti zdravila Harvoni (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Harvoni se ne sme dati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo sofosbuvir.

Aktivnost, specifična za genotip

Za priporočene režime z različnimi genotipi HCV glejte poglavje 4.2. Glede virološke in klinične aktivnosti, specifične za genotip, glejte poglavje 5.1.

Klinični podatki, ki bi podprli uporabo zdravila Harvoni pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 3, so omejeni (glejte poglavje 5.1). Relativna učinkovitost 12-tedenskega režima ledipasvirja/sofosbuvirja + ribavirina v primerjavi s 24-tedenskim režimom sofosbuvirja + ribavirina ni bila preučena. Konzervativno 24-tedensko zdravljenje je priporočljivo pri vseh predhodno zdravljenih bolnikih z genotipom 3 in pri predhodno nezdravljenih bolnikih z genotipom 3 s cirozo (glejte poglavje 4.2).

Klinični podatki, ki bi podprli uporabo zdravila Harvoni pri bolnikih z okužbo s HCV genotipov 2 in 6, so omejeni (glejte poglavje 5.1).

Huda bradikardija in srčni blok

Pri uporabi zdravila Harvoni s sočasno uporabo amiodarona, skupaj z drugimi zdravili, ki upočasnjujejo srčni utrip, ali brez njih, so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka. Mehanizem ni pojasnjen.

Med kliničnim razvojem sofosbuvirja v kombinaciji z zdravili z direktnim delovanjem na viruse je bila sočasna uporaba amiodarona omejena. Primeri so lahko smrtno nevarni, zato se lahko amiodaron pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Harvoni, uporablja samo, če drugih nadomestnih antiaritmikov ne prenašajo ali če so ti pri njih kontraindicirani.

Kadar se presodi, da je sočasna uporaba amiodarona potrebna, se ob uvajanju zdravljenja z zdravilom Harvoni priporoča skrbno spremljanje bolnikov. Bolnike, pri katerih se ugotovi veliko tveganje za bradiaritmijo, je treba 48 ur neprekinjeno spremljati v ustrezni klinični ustanovi.

Zaradi dolge razpolovne dobe amiodarona je treba ustrezno spremljati tudi bolnike, ki so prekinili zdravljenje z amiodaronom v zadnjih nekaj mesecih in bodo začeli zdravljenje z zdravilom Harvoni.

Vse bolnike, ki prejemajo zdravilo Harvoni v kombinaciji z amiodaronom in drugimi zdravili, ki upočasnjujejo srčni utrip, ali brez njih, je treba prav tako opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka ter jim svetovati, naj ob pojavu simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zdravljenje bolnikov s predhodno izpostavljenostjo zdravilom z direktnim delovanjem na viruse za zdravljenje HCV

Pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem ni bilo uspešno, so v večini primerov opazili selekcijo mutacij odpornosti na zaviralec NS5A, ki pomembno znižajo dovzetnost za ledipasvir (glejte poglavje 5.1). Omejeni podatki kažejo, da pri takšnih NS5A mutacijah v obdobju dolgotrajnega spremljanja ni povratnih mutacij. Trenutno ni na voljo podatkov, ki bi podprli učinkovitost ponovnega zdravljenja z naknadnim režimom, ki vključuje zaviralca NS5A, pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem ni bilo uspešno. Podobno trenutno ni na voljo podatkov, ki bi podprli učinkovitost zaviralcev proteaze NS3/4A pri bolnikih, pri katerih zdravljenje, ki je vključevalo zaviralca proteaze NS3/4A, ni bilo uspešno. Takšni bolniki bodo morda odvisni od drugih razredov zdravil za odpravljanje okužbe s HCV. Posledično je treba razmisliti o dolgotrajnejšem zdravljenju pri bolnikih z negotovimi možnostmi naknadnega ponovnega zdravljenja.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka zdravila Harvoni ni treba prilagajati. Varnost zdravila Harvoni ni bila ocenjena pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjena stopnja glomerularne filtracije [eGFR-*estimated glomerular filtration rate*] < 30 ml/min/1,73 m²) ali pri bolnikih z boleznijo ledvic v končni fazi (ESRD-*end stage renal disease*), zaradi katere bolnik potrebuje hemodializo (glejte poglavje 5.2). Če se zdravilo Harvoni uporablja v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti za ribavirin za bolnike z očiščkom kreatinina (CrCl-*creatinine clearance*) < 50 ml/min (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z dekompenzirano cirozo in/ali bolniki, ki čakajo na presaditev jeter ali bolniki po presaditvi jeter

Učinkovitosti ledipasvirja/sofosbuvirja pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 5 in genotipa 6 z dekompenzirano cirozo, in/ali pri bolnikih, ki čakajo na presaditev jeter ali bolnikih po presaditvi jeter, niso preučevali. Odločitev o zdravljenju z zdravilom Harvoni mora temeljiti na na oceni možnih koristi in tveganj za posameznega bolnika.

Uporaba z zmernimi induktorji P-gp

Zdravila, ki so zmerni induktorji P-gp v črevesju (npr. okskarbazepin), lahko zmanjšajo koncentracije ledipasvirja in sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Harvoni. Sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Harvoni ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba z nekaterimi protiretrovirusnimi režimi proti HIV

Pokazalo se je, da zdravilo Harvoni poveča izpostavljenost tenofovirju, zlasti, če se uporablja skupaj z režimom proti HIV, ki vsebuje dizoproksiltenofovirat fumarat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat). Varnost dizoproksiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem ni bila dokazana. Upoštevati je treba možna tveganja in koristi, povezana s sočasno uporabo zdravila Harvoni s tableto s kombinacijo fiksnih odmerkov, ki vsebuje elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat fumarat ali dizoproksiltenofoviratom fumaratom, dajanim v povezavi z okrepljenim zaviralcem proteaze HIV (npr. atazanavirjem ali darunavirjem), zlasti pri bolnikih, pri katerih je tveganje za ledvično disfunkcijo povečano. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Harvonisočasno z elvitegravirjem/kobicistatom/emtricitabinom/dizoproksiltenofovirat fumaratom ali s dizoproksiltenofoviratom fumaratom in okrepljenim zaviralcem proteaze HIV, je treba spremljati za pojav s tenofovirjem povezanih neželenih učinkov. Za priporočila o spremljanju ledvic glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za dizoproksiltenofovirat fumarat, emtricitabin/dizoproksiltenofovirat fumarat ali elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat fumarat.

Uporaba z zaviralci reduktaze HMG-CoA

Sočasno dajanje zdravila Harvoni in zaviralcev reduktaze HMG-CoA (statinov) lahko značilno poveča koncentracijo statina, kar poveča tveganje za miopatijo in rabdomiolizo (glejte poglavje 4.5).

Sočasna okužba z virusom HCV in virusom HBV (virus hepatitisa B)

Med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravili z direktnim delovanjem na viruse so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B (HBV), nekateri primeri so bili smrtni. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja izvesti presejanje za HBV. Pri bolnikih s sočasno okužbo s HBV/HCV obstaja tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba spremljati in zdraviti po trenutno veljavnih kliničnih smernicah.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Harvoni se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, saj varnost in učinkovitost pri tej populaciji nista bili dokazani.

Pomožne snovi

Zdravilo Harvoni vsebuje azobarvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije. Vsebuje tudi laktozo. Zato bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Harvonivsebuje ledipasvir in sofosbuvir, zato se pri uporabi zdravila Harvonilahko pojavijo katere koli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi teh posameznih zdravilnih učinkovin.

Možnost vpliva zdravila Harvoni na druga zdravila

Ledipasvir je *in vitro* zaviralec prenašalca P-gp in proteina rezistence pri raku dojke (BCRP-*breast cancer resistance protein*) in lahko poveča absorpcijo sočasno uporabljenih substratov za te prenašalce v črevesju. Podatki *in vitro* nakazujejo, da bi lahko bil ledipasvir šibak induktor presnovnih encimov, kot so CYP3A4, CYP2C in UGT1A1. Spojine, ki so substrati teh encimov, imajo ob sočasnem dajanju z ledipasvirjem/sofosbuvirjem lahko zmanjšane koncentracije v plazmi. Ledipasvir *in vitro* zavira CYP3A4 in UGT1A1 v črevesju. Zdravila, ki imajo ozko terapevtsko širino in jih presnavljajo ti izoencimi, je treba uporabljati previdno in skrbno spremljati.

Možnost vpliva drugih zdravil na zdravilo Harvoni

Ledipasvir in sofosbuvir sta substrata prenašalca P-gp in BCRP, GS-331007 pa ni.

Zdravila, ki so močni induktorji P-gp v črevesju (rifampicin, rifabutin, šentjanževka, karbamazepin, fenobarbital in fenitoin), lahko močno zmanjšajo koncentracije ledipasvirja in sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek ledipasvirja/sofosbuvirja, zato je njihova uporaba z zdravilom Harvoni kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Zdravila, ki so zmerni induktorji P-gp v črevesju (npr. okskarbazepin), lahko zmanjšajo koncentracije ledipasvirja in sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Harvoni. Sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Harvoni ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Sočasno dajanje z zdravili, ki zavirajo P-gp in/ali BCRP, lahko poveča koncentracijo ledipasvirja in sofosbuvirja v plazmi brez povečanja koncentracije GS-331007 v plazmi, zato se lahko zdravilo Harvoni daje sočasno z zaviralci P-gp in/ali BCRP. Klinično pomembnih medsebojnih delovanj z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, pri katerih bi posredovali encimi CYP450 ali UGT1A1, se ne pričakuje.

Bolniki, ki se zdravijo z antagonisti vitamina K

Ker se delovanje jeter v času zdravljenja z zdravilom Harvoni lahko spremeni, se priporoča natančno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR).

Interakcije med zdravilom Harvoni in drugimi zdravili

V preglednici 3 je seznam ugotovljenih ali možnih klinično pomembnih interakcij med zdravili (pri čemer je bil 90-odstotni interval zaupanja [IZ] razmerja geometričnega povprečja najmanjših kvadratov [GLSM-*geometric least-squares mean*] znotraj "↔", razširjenimi nad "↑" ali razširjenimi pod "↓" vnaprej določenih mej ekvivalentnosti). Opisane interakcije med zdravili temeljijo na študijah, izvedenih z bodisi ledipasvirjem/sofosbuvirjem ali ledipasvirjem in sofosbuvirjem kot posameznimi učinkovinami ali so predvidene interakcije med zdravili, ki se lahko pojavijo z ledipasvirjem/sofosbuvirjem. Preglednica ne vključuje vseh možnih interakcij.

Preglednica 3: Interakcije med zdravilom Harvoniin drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE KISLINE		
		Topnost ledipasvirja se z večanjem vrednosti pH manjša. Pričakuje se, da bodo zdravila, ki povečujejo vrednost pH v želodcu, zmanjšala koncentracijo ledipasvirja.
<i>Antacidi</i>		
npr. aluminijev hidroksid ali magnezijev hidroksid; kalcijev karbonat	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Priporoča se, da med uporabo antacida in zdravila Harvoni minejo 4 ure.
<i>Antagonisti receptorjev H₂</i>		
Famotidin (40 mg enkratni odmerek)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek) ^c / sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^{c, d} Famotidin uporabljen sočasno z zdravilom 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) (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Antagoniste receptorjev H ₂ se lahko uporablja sočasno z zdravilom Harvoni ali ločeno v odmerku, ki ne presega odmerkov, primerljivih s famotidinom 40 mg dvakrat na dan.
Famotidin (40 mg enkratni odmerek)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek) ^c / sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^{c, d} Famotidin uporabljen 12 ur pred zdravilom Harvoni ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (povečanje vrednosti pH v želodcu)	

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{a,b} , C _{min}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
<i>Zaviralci protonske črpalke</i>		
Omeprazol (20 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek) ^c / sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^c Omeprazol uporabljen sočasno z zdravilom Harvoni Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Odmerke zaviralca protonske črpalke, primerljive z omeprazolom 20 mg, se lahko uporablja sočasno z zdravilom Harvoni. Zaviralcev protonske črpalke se ne sme uporabljati pred zdravilom Harvoni.
ANTIARITMIKI		
Amiodaron	Interakcij niso preučevali.	Uporabite ga samo, če ni na voljo nobene druge možnosti. Kadar se to zdravilo uporablja sočasno z zdravilom Harvoni, se priporoča skrbno spremljanje (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
Digoksin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovano:</i> ↑ Digoksin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (zaviranje P-gp)	Sočasno dajanje zdravila Harvoni z digoksinom lahko poveča koncentracijo digoksina. Pri sočasni uporabi z zdravilom Harvoni je potrebna previdnost, priporoča se tudi spremljanje terapevtske koncentracije digoksina.
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatran eteksilat	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (zaviranje P-gp)	Klinično spremljanje, iskanje znakov krvavitve in anemije, se priporoča, ko se dabigatran eteksilat daje sočasno z zdravilom Harvoni. Test koagulacije pomaga identificirati bolnike s povečanim tveganjem za krvavitev zaradi večje izpostavljenosti dabigatranu.
Antagonisti vitamina K	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	Pri vseh antagonistih vitamina K se priporoča natančno spremljanje vrednosti INR. Razlog za to so spremembe delovanja jeter pri zdravljenju z zdravilom Harvoni.
ANTIKNVULZANTI		
Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Zdravilo Harvoni je kontraindicirano s karbamazepinom, fenobarbitalom in fenitoinom, ki so močni induktorji P-gp v črevesju (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Okskarbazepin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Harvoni z okskarbazepinom zmanjšalo koncentracije ledipasvirja in sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Harvoni. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBakterijami		
Rifampicin (600 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek) ^d	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Opažene:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (indukcija P-gp)	Zdravilo Harvoni je kontraindicirano z rifampicinom, ki je močan induktor P-gp v črevesju (glejte poglavje 4.3).
Rifampicin (600 mg enkrat na dan)/ sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^d	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Opažene:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (indukcija P-gp)	
Rifabutin Rifapentin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Zdravilo Harvoni je kontraindicirano z rifabutinom, ki je močan induktor P-gp v črevesju (glejte poglavje 4.3). Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Harvoni z rifapentinom zmanjšalo koncentracije ledipasvirja in sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Harvoni. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE HCV		
Simeprevir (150 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (30 mg enkrat na dan)	Simeprevir ↑ C _{max} 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)	Koncentracije ledipasvirja, sofosbuvirja in simeprevirja se povečajo pri sočasnem dajanju simeprevirja z zdravilom Harvoni. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Simeprevir ^h	<p>Simeprevir ↔ C_{max} 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)</p>	
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
<p>Efavirenz/ emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat fumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan)^{c, d}/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan)^{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>Odmerka zdravila Harvoni ali efavirena/ emtricitabina/ dizoproksiltenofovirat fumarata ni treba prilagajati.</p>

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
<p>Emtricitabin/ rilpivirin/ dizoproksiltenofovirat fumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan)^c/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan)^{c, d}</p>	<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>	<p>Odmerka zdravila Harvoni ali emtricitabina/ rilpivirina/ dizoproksiltenofovirat fumarata ni treba prilagajati.</p>
<p>Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan)^c/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan)^{c, d}</p>	<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>	<p>Odmerka zdravila Harvoni ali abakavirja/ lamivudina ni treba prilagajati.</p>

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI PROTEAZE HIV		
Z ritonavirjem okrepljeni atazanavir (300 mg/ 100 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^{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>Odmerka zdravila Harvoni ali atazanavirja (okrepljenega z ritonavirjem) ni treba prilagajati.</p> <p>Za kombinacijo tenofovirja/emtricitabina + atazanavirja/ritonavirja glejte spodaj.</p>
<p>Z ritonavirjem okrepljeni atazanavir (300 mg/ 100 mg enkrat na dan) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat fumarat (200 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan)^c/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan)^{c, d}</p> <p>Sočasna uporaba^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>Pri sočasni uporabi z dizoproksiltenofoviratom fumaratom v povezavi z atazanavirjem/ritonavirjem je zdravilo Harvoni povečalo koncentracijo tenofovirja.</p> <p>Varnost dizoproksiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila dokazana.</p> <p>Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati ledvice, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p> <p>Povišane so tudi koncentracije atazanavirja, obstaja tveganje za zvišanje ravni bilirubina/ikterusa. To tveganje je še večje, če se kot del HCV zdravljenja HCV uporablja ribavirin.</p>

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Z ritonavirjem okrepljeni darunavir (800 mg/ 100 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^d	<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>Odmerka zdravila Harvoni ali darunavirja (okrepljenega z ritonavirjem) ni treba prilagajati.</p> <p>Za kombinacijo tenofovirja/emtricitabina + darunavirja/ritonavirja glejte spodaj.</p>
Z ritonavirjem okrepljeni darunavir (800 mg/ 100 mg enkrat na dan)/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan)	<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>	
<p>Z ritonavirjem okrepljeni darunavir (800 mg/ 100 mg enkrat na dan) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat fumarat (200 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan)^c/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan)^{c, d}</p> <p>Sočasna uporaba^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>Pri sočasni uporabi z darunavirjem/ritonavirjem v povezavi z dizoproksiltenofoviratom fumaratom je zdravilo Harvoni povečalo koncentracijo tenofovirja.</p> <p>Varnost dizoproksiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila dokazana.</p> <p>Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati ledvice, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p>

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{a,b} , C _{min}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Z ritonavirjem okrepljeni lopinavir + emtricitabin/dizoproksiltenofovirat fumarat	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Pri sočasni uporabi z lopinavirjem/ritonavirjem v povezavi z dizoproksiltenofoviratom fumaratom se pričakuje, da zdravilo Harvoni poveča koncentracijo tenofovirja. Varnost dizoproksiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila dokazana. Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati ledvice, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).
Z ritonavirjem okrepljeni tipranavir	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Harvoni s tipranavirjem (okrepljenim z ritonavirjem) zmanjšalo koncentracijo ledipasvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Harvoni. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI INTEGRAZE		
Raltegravir (400 mg dvakrat na dan)/ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^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)	Odmerka zdravila Harvoni ali raltegravirja ni treba prilagajati.
Raltegravir (400 mg dvakrat na dan)/sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^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)	

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
<p>Elvitegravir/ kobicistat/emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat fumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan)^c/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan)^c</p>	<p>Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p><i>Opažene:</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>Pri uporabi z elvitegravirjem/ kobicistatom/ emtricitabinom/ dizoproksiltenofovirat fumaratom se pričakuje, da bo zdravilo Harvoni povečalo koncentracijo tenofovirja.</p> <p>Varnost dizoproksiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila dokazana.</p> <p>Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati ledvice, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).</p>
<p>Dolutegravir</p>	<p>Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Odmerka ni treba prilagajati.</p>
ZELIŠČNI PRIPRAVKI		
<p>Šentjanževka</p>	<p>Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)</p>	<p>Zdravilo Harvoni je kontraindicirano s šentjanževko, ki je močan induktor P-gp v črevesju (glejte poglavje 4.3).</p>
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA		
<p>Rosuvastatin⁸</p>	<p>↑ Rosuvastatin (zaviranje prenašalcev OATP in BCRP)</p>	<p>Sočasno dajanje zdravila Harvoni z rosuvastatinom lahko značilno poveča koncentracijo rosuvastatina (večkratno povečanje AUC), kar je povezano z večjim tveganjem za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Sočasno dajanje zdravila Harvoni in rosuvastatina je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).</p>

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Sočasno dajanje zdravila Harvoni s pravastatinom lahko značilno poveča koncentracijo pravastatina, kar je povezano z večjim tveganjem za miopatijo. Pri teh bolnikih se priporoča klinična in biokemična kontrola, morda pa bo potrebno tudi prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.4).
Drugi statini	<i>Pričakovane:</i> ↑ Statini	Interakcij z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA ni mogoče izključiti. Pri sočasni uporabi z zdravilom Harvoni je treba razmisliti o zmanjšanem odmerku statinov in skrbno spremljati neželene učinke statinov (glejte poglavje 4.4).
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
Metadon	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Ledipasvir	Odmerka zdravila Harvoni ali metadona ni treba prilagajati.
Metadon (vzdrževalna terapija z metadonom [30 do 130 mg/dan])/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^d	R-metadon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadon ↔ 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)	
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin ^g	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	Odmerka zdravila Harvoni ali ciklosporina ni treba prilagajati.
Ciklosporin (600 mg enkratni odmerki)/ sofosbuvir (400 mg enkratni odmerki) ^h	Ciklosporin ↔ 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)	

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Takrolimus	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Ledipasvir	Odmerka zdravila Harvoni ali takrolimusa ni treba prilagajati.
Takrolimus (5 mg enkratni odmerki)/ sofosbuvir (400 mg enkratni odmerki) ^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)	
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^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) Etinilestradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Odmerka peroralnih kontraceptivov ni treba prilagajati.
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^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) Etinilestradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a. Povprečno razmerje (90-odstotni IZ) farmakokinetike s sočasno uporabljenimi študijskimi zdravili posamezno ali v kombinaciji. Ni učinka = 1,00

b. Vse študije interakcij so opravili pri zdravih prostovoljcih

c. Uporabljeno kot zdravilo Harvoni

d. Območje 70–143 %, znotraj katerega ni farmakokinetičnih interakcij

e. To so zdravila v razredu, kjer je bilo mogoče predvideti podobne interakcije.

f. Uporaba z zamikom (12 ur kasneje) atazanavirja/ritonavirja + emtricitabina/dizoproksiltenofovirata fumarata ali darunavirja/ritonavirja + emtricitabina/dizoproksiltenofovirata fumarata in zdravila Harvoni je pokazala podobne rezultate.

g. Ta študija je bila opravljena v prisotnosti dveh drugih učinkovin z direktnim delovanjem na viruse.

h. Meja bioekvivalence/ekvivalence 80–125 %.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pri uporabi zdravila Harvoni v kombinaciji z ribavirinom je potrebna izjemna previdnost, da se prepreči nosečnost bolnic in partnerk bolnikov. Pri vseh živalskih vrstah, izpostavljenih ribavirinu, so dokazali pomembne teratogene in/ali embriocidne okvare. Ženske v rodni dobi ali njihovi moški partnerji morajo med zdravljenjem in še v obdobju po zaključku zdravljenja uporabljati učinkovito obliko kontracepcije, kot je priporočeno v povzetku glavnih značilnosti za zdravilo za ribavirin. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

Nosečnost

Podatkov o uporabi ledipasvirja, sofosbuvirja ali zdravila Harvoni pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti).

Študije na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Pomembnih učinkov na razvoj ploda z ledipasvirjem ali sofosbuvirjem pri podganah in kuncih niso opazili. Vendar pa ni bilo mogoče povsem oceniti meja izpostavljenosti pri podganah, doseženih pri sofosbuvirju, glede na izpostavljenost pri ljudeh, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Harvoni bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se ledipasvir ali sofosbuvir in njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje ledipasvirja in presnovkov sofosbuvirja v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zato se zdravila Harvoni med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Podatki o vplivu zdravila Harvoni na plodnost pri ljudeh niso na voljo. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov ledipasvirja ali sofosbuvirja na plodnost.

Pri sočasni uporabi ribavirina z zdravilom Harvoni obstajajo kontraindikacije za uporabo ribavirina med nosečnostjo in dojenjem (glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Harvoni (uporabljeno samo ali v kombinaciji z ribavirinom) nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar je treba bolnike opozoriti, da se je v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, utrujenost pojavljala bolj pogosto.

4.8 Neželene učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocena varnosti ledipasvirja/sofosbuvirja temelji na združenih podatkih iz treh kliničnih študij 3. faze (ION-3, ION-1 in ION-2), v katere je bilo vključenih 215, 539 in 326 bolnikov, ki so ledipasvir/sofosbuvir prejeli 8, 12 oz. 24 tednov, in 216, 328 in 328 bolnikov, ki so kombinirano terapijo z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom prejeli 8, 12 oz. 24 tednov. Te študije niso vključevale nobene kontrolne skupine, ki ne bi prejela ledipasvirja/sofosbuvirja. Nadaljnji podatki vključujejo dvojno slepo primerjavo varnosti ledipasvirja/sofosbuvirja (12 tednov) in placeba pri 155 bolnikih s cirozo (glejte poglavje 5.1).

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov trajno prekinili zdravljenje, je bil 0 %, < 1 % oz. 1 % bolnikov, ki so 8, 12 oz. 24 tednov prejeli ledipasvir/sofosbuvir, in < 1 %, 0 % oz. 2 % bolnikov, ki so 8, 12 oz. 24 tednov prejeli kombinirano terapijo z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom.

V kliničnih študijah sta bila utrujenost in glavobol pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, v primerjavi s placebom bolj pogosta. Ko so ledipasvir/sofosbuvir preučevali z ribavirinom, so bili najpogostejši neželeni učinki kombinirane terapije ledipasvirja/sofosbuvirja + ribavirina skladni z znanim profilom varnosti zdravljenja z ribavirinom, brez povečanja pogostnosti ali resnosti pričakovanih neželenih učinkov zdravila.

Pri uporabi zdravila Harvoni so ugotovili naslednje neželene učinke zdravila (preglednica 4). Neželeni učinki so spodaj navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki so po pogostnosti opredeljeni kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 4: Neželeni učinki zdravila, identificirani pri zdravljenju z zdravilom Harvoni

Pogostnost	Neželeni učinek zdravila
<i>Bolezni živčevja:</i>	
zelo pogosti	glavobol
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
pogosti	izpuščaj
<i>Splošne težave:</i>	
zelo pogosti	utrujenost

Bolniki z dekompenzirano cirozo in/ali bolniki, ki čakajo na presaditev jeter ali bolniki po presaditvi jeter

Varnostni profil ledipasvirja/sofosbuvirja z ribavirinom 12 ali 24 tednov pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo jeter in/ali bolnikih po presaditvi jeter so ocenili v odprti študiji (SOLAR-1). Pri bolnikih z dekompenzirano cirozo in/ali po presaditvi jeter, ki so prejeli ledipasvir/sofosbuvir z ribavirinom niso opazili nobenih novih neželenih učinkov zdravila. Čeprav so se neželeni učinki, vključno z resnimi neželenimi učinki, v teh študijah pojavili pogosteje kot v študijah, ki so izključile dekompenzirane bolnike in/ali bolnike po presaditvi jeter, so bili opaženi učinki pričakovani kot klinična posledica napredovale bolezni jeter in/ali presaditve ali pa so bili skladni z znanim profilom varnosti zdravljenja z ribavirinom (za podrobnosti te študije glejte poglavje 5.1).

Zmanjšanje ravni hemoglobina na < 10 g/dl in $< 8,5$ g/dl med zdravljenjem so opazili pri 39 % oziroma 13 % bolnikov, zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom. Zdravljenje z ribavirinom so prekinili pri 19 % bolnikov.

Pri 10 % prejemikov presaditve jeter so spremenili imunosupresivna zdravila.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Harvoni pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Srčne aritmije

Pri uporabi zdravila Harvoni s sočasno uporabo amiodarona in/ali drugih zdravil, ki upočasnjujejo srčni utrip, so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Najvišja dokumentirana odmerka ledipasvirja in sofosbuvirja sta bila 120 mg dvakrat na dan 10 dni oz. enkratni odmerek 1.200 mg. V tej študiji z zdravimi prostovoljci niso ob teh ravneh odmerkov opazili neugodnih učinkov, neželeni učinki pa so bili po pogostnosti in resnosti podobni tistim, ki so jih poročali v skupinah, zdravljenih s placebom. Učinki višjih odmerkov so neznani.

Specifični antidot za prevelik odmerek zdravila Harvoni ni na voljo. Pri bolnikih, ki so prejeli prevelik odmerek, je treba spremljati znake toksičnosti. Zdravljenje prevelikega odmerka z zdravilom Harvoni je sestavljeno iz splošnih podpornih ukrepov, ki vključujejo spremljanje vitalnih znakov in opazovanje kliničnega stanja bolnika. Ni verjetno, da bi hemodializa pomembno odstranila ledipasvir, saj se ledipasvir v visoki meri veže na beljakovine v plazmi. Hemodializa lahko učinkovito odstrani prevladujoči cirkulirajoči presnovek sofosbuvirja, GS-331007, z ekstrakcijskim razmerjem 53 %.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravilo z direktnim delovanjem na viruse; oznaka ATC: J05AX65

Mehanizem delovanja

Ledipasvir je zaviralec HCV, ki deluje na beljakovino HCV NS5A, ki je bistvena za replikacijo RNA in sestavljanje virionov HCV. Trenutno ni mogoče biokemično potrditi, da ledipasvir zavira NS5A, saj NS5A nima encimske funkcije. Študije selekcije odpornosti in navzkrižne odpornosti *in vitro* kažejo, da ledipasvir cilja NS5A kot njegov način delovanja.

Sofosbuvir je pan-genotipski zaviralec RNA polimeraze HCV NS5B, odvisne od RNA, ki je bistvena za replikacijo virusa. Sofosbuvir je nukleotidno predzdravilo, ki se znotraj celice presnavlja in tvori farmakološko aktivni uridinski analog trifosfat (GS-461203), ki ga polimeraza NS5B lahko vgradi v RNA HCV, in deluje kot terminator verige. GS-461203 (aktivni presnovek sofosbuvirja) ni niti zaviralec DNA in RNA polimeraz pri človeku niti ne zavira mitohondrijske RNA polimeraze.

Protivirusna aktivnost

Vrednosti EC_{50} za ledipasvir in sofosbuvir proti replikonom polne dolžine ali himeričnim replikonom, ki kodirajo zaporedje NS5A in NS5B iz kliničnih izolatov, so prikazane v preglednici 5. Prisotnost 40 % humanega seruma ni vplivala na aktivnost sofosbuvirja proti HCV, je pa aktivnost ledipasvirja proti HCV zmanjšala za 12-krat proti replikonom HCV genotipa 1a.

Preglednica 5: Aktivnost ledipasvirja in sofosbuvirja proti himeričnim replikonom

Genotip replikonov	Aktivnost ledipasvirja (EC_{50} , nM)		Aktivnost sofosbuvirja (EC_{50} , nM)	
	Stabilni replikoni	prehodni replikoni NS5A mediana (razpon) ^a	Stabilni replikoni	prehodni replikoni NS5B mediana (razpon) ^a
genotip 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
genotip 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
genotip 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
genotip 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
genotip 3a	168	-	50	81 (24-181)
genotip 4a	0,39	-	40	-
genotip 4d	0,60	-	-	-
genotip 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
genotip 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
genotip 6e	264 ^b	-	-	-

a. Prehodni replikoni ki nosijo NS5A ali NS5B, iz izolatov bolnikov,

b. Himerični replikoni, ki nosijo gene NS5A genotipov 2b, 5a, 6a in 6e, so bili uporabljeni za preskušanje ledipasvirja, himerični replikoni, ki nosijo gene NS5B genotipov 2b, 5a ali 6a so bili uporabljeni za preskušanje sofosbuvirja.

Odpornost

V celični kulturi

Replikoni HCV z zmanjšano dovzetnostjo za ledipasvir so bili izbrani v celični kulturi za genotipa 1a in 1b. Zmanjšana dovzetnost za ledipasvir je bila povezana s primarno substitucijo Y93H v polimerazi NS5A v obeh genotipih 1a in 1b. Dodatno se je v replikonih genotipa 1a razvila substitucija Q30E. Usmerjena mutageneza RAV NS5A je pokazala, da so substitucije, ki doprinesejo večkratno spremembo dovzetnosti za ledipasvir za > 100 in ≤ 1.000 -krat, Q30H/R, L31I/M/V, P32L in Y93T pri genotipu 1a ter P58D in Y93S pri genotipu 1b; substitucije, ki doprinesejo večkratno spremembo dovzetnosti za > 1.000 -krat so M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S pri genotipu 1a ter A92K in Y93H pri genotipu 1b.

Replikoni HCV z zmanjšano dovzetnostjo za sofosbuvir so bili izbrani v celični kulturi za več genotipov, vključno z 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a in 6a. Zmanjšana dovzetnost za sofosbuvir je bila povezana s primarno substitucijo S282T v polimerazi NS5B v vseh preučevanih genotipih replikona. Usmerjena mutageneza substitucije S282T v replikonih 8 genotipov je doprinesla k 2- do 18-krat zmanjšani dovzetnosti za sofosbuvir in zmanjšala replikacijsko sposobnost virusa za 89 % do 99 % v primerjavi z ustreznim nemutiranim tipom virusa.

V kliničnih študijah – genotip 1

V združeni analizi bolnikov, ki so prejeli ledipasvir/sofosbuvir v študijah 3. faze (ION-3, ION-1 in ION-2), je bilo 37 bolnikov (29 z genotipom 1a in 8 z genotipom 1b) primernih za analizo odpornosti zaradi virološkega neuspeha ali predčasne prekinitve uporabe preiskovanega zdravila in zaradi HCV RNA > 1.000 i.e./ml. Zaporedja NS5A in NS5B po izhodišču s podatki karakterizacije strukture genoma (*deep sequencing*) (mejna vrednost testa 1 %) so bila na voljo za 37 od 37 oz. 36 od 37 bolnikov.

V izolatih po izhodišču 29 od 37 bolnikov (22/29 z genotipom 1a in 7/8 z genotipom 1b), ki niso dosegli trajnega virološkega odziva (SVR-*sustained virologic response*), so opazili z odpornostjo povezane različice (RAV-*resistance-associated variants*) NS5A Med 29 bolniki genotipa 1a, ki so bile primerni za testiranje odpornosti, je bilo 22 od 29 (76 %) bolnikov ob neuspehu nosilcev enega ali več RAV NS5A na položajih K24, M28, Q30, L31, S38 in Y93, medtem ko preostalih 7 od 29 bolnikov ob neuspehu ni imelo zaznavnih RAV NS5A. Najpogostejše različice so bile Q30R, Y93H in L31M. Od 8 bolnikov z genotipom 1b, ki so bili primerni za testiranje odpornosti, jih je bilo 7 od 8 (88 %) nosilcev enega ali več RAV NS5A na položajih L31 in Y93 ob neuspehu, medtem ko 1 od 8 bolnikov ob neuspehu ni imelo nobene RAV NS5A. Najpogostejša različica je bila Y93H. Med 8 bolniki, ki ob neuspehu niso imeli RAV NS5A, se je 7 bolnikov zdravilo 8 tednov ($n = 3$ z ledipasvirjem/sofosbuvirjem; $n = 4$ z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom) in 1 bolnik se je z ledipasvirjem/sofosbuvirjem zdravil 12 tednov. V analizah fenotipov so po izhodišču izolati bolnikov, nosilcev RAV NS5A ob neuspehu, kazali 20- do vsaj 243-krat (največji preskušeni odmerek) zmanjšano dovzetnost za ledipasvir. Usmerjena mutageneza substitucije Y93H v obeh genotipih 1a in 1b ter substitucija Q30R in L31M v genotipu 1a je doprinesla visoke ravni zmanjšane dovzetnosti za ledipasvir (večkratna sprememba EC₅₀ je bila v razponu od 544-krat do 1,677-krat).

Substitucije S282T v polimerazi NS5B, povezane z odpornostjo na sofosbuvir, niso odkrili v nobenem od izolatov virološkega neuspeha v študijah 3. faze. Vendar pa so pri enem bolniku ob neuspehu po 8-tedenskem zdravljenju z ledipasvirjem/sofosbuvirjem v študiji 2. faze (LONESTAR) odkrili substitucijo S282T v polimerazi NS5B v kombinaciji s substitucijami L31M, Y93H in Q30L v polimerazi NS5A. Ta bolnik se je nato 24 tednov ponovno zdravil z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom in je po ponovnem zdravljenju dosegel SVR.

V študiji SIRIUS (glejte spodnje poglavje »Klinična učinkovitost in varnost«) so pri 5 bolnikih z okužbo genotipa 1 po zdravljenju z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom ali brez njega opazili relaps. RAV NS5A so opazili pri 5/5 bolnikih ob relapsu (za genotip 1a: Q30R/H + L31M/V [$n = 1$] in Q30R [$n = 1$]; za genotip 1b: Y93H [$n = 3$]).

V študiji SOLAR-1 (glejte spodnje poglavje »Klinična učinkovitost in varnost«) so pri 13 bolnikih z okužbo genotipa 1 opazili relaps po zdravljenju z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom. Z

odpornostjo povezane različice RAV NS5A so ob času relapsa opazili pri 11/13 bolnikih (za genotip 1a: samo Q30R [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1], za genotip 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

V kliničnih študijah – genotip 2, 3, 4, 5 in 6

RAV NS5A: V klinični študiji ni noben bolnik, okužen z genotipom 2, doživel relapsa, zato ni podatkov o RAV NS5A v času neuspeha.

Pri bolnikih, okuženih z genotipom 3, ki so doživeli virološki neuspeh, razvoja RAV NS5A (vključno z obogatitvijo RAV, prisotno ob izhodišču) v času neuspeha običajno niso odkrili (n = 17).

Pri okužbi z genotipom 4, 5 in 6 so ovrednotili le majhno število bolnikov (skupaj 5 bolnikov z neuspehom). Substitucija Y93C v polimerazi NS5A se je pojavila pri HCV pri 1 bolniku (genotip 4), medtem ko so RAV NS5A, prisotne ob izhodišču, opazili v času neuspeha pri vseh bolnikih.

RAV NS5B: Substitucija S282T v polimerazi NS5B se je pojavila pri 1/17 neuspehov pri HCV genotipa 3 ter pri 1/3, 1/1 oz. 1/1 neuspehov pri HCV genotipa 4, 5 oz. 6.

Učinki izhodiščnih različic HCV, povezanih z odpornostjo, na izid zdravljenja

Genotip 1

Opravili so analize, s katerimi so preučili povezavo obstoječih izhodiščnih RAV NS5A in izidom zdravljenja. V združeni analizi študij 3. faze je imelo 16 % bolnikov izhodiščne RAV NS5A, določene s karakterizacijo nukleotidnih sledi genoma ali karakterizacijo strukture genoma, ne glede na podtip. Izhodiščne RAV NS5A so bile prekomerno zastopane pri bolnikih, ki so v študijah 3. faze doživeli relaps (glejte »Klinična učinkovitost in varnost«).

Po 12 tednih zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem (brez ribavirina) so SVR dosegli 4 od 4 bolnikov med predhodno zdravljenimi bolniki (skupina 1 v študiji ION-2) z izhodiščnimi RAV NS5A, ki so doprinesle k ≤ 100 -krat spremembi dovzetnosti za ledipasvir. V isti skupini se je pri bolnikih z izhodiščnimi RAV NS5A, ki so doprinesle k > 100 -krat spremembi dovzetnosti, relaps pojavil pri 4 od 13 (31 %), v primerjavi s 3 od 95 (3 %) pri tistih brez izhodiščnih RAV ali RAV, ki so doprinesle k ≤ 100 -kratni spremembi dovzetnosti.

Po 12 tednih zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom pri predhodno zdravljenih bolnikih s kompenzirano cirozo (SIRIUS, n = 77) je 8/8 bolnikov z izhodiščnimi RAV NS5A, ki so doprinesle k > 100 -kratni zmanjšani dovzetnosti za ledipasvir, doseglo SVR12.

Skupino RAV NS5A, ki je doprinesla k > 100 -kratnemu premiku, in so jo opazili pri bolnikih, so bile naslednje substitucije v genotipu 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) ali genotipu 1b (Y93H). Delež teh izhodiščnih RAV NS5A, ki so ga opazili s karakterizacijo strukture genoma, je segala od zelo majhnega (mejna vrednost testa = 1 %) do velikega (glavni del populacije plazme).

Substitucije S282T, povezane z odpornostjo na sofosbuvir, niso v izhodiščnem zaporedju NS5B odkrili pri nobenem bolniku v študijah 3. faze s karakterizacijo nukleotidnih sledi genoma ali karakterizacijo strukture genoma. Vseh 24 bolnikov, ki je imelo izhodiščne različice, povezane z odpornostjo na nukleozidne zaviralce NS5B, je doseglo SVR (n = 20 z L159F+C316N; n = 1 z L159F; in n = 3 z N142T).

Po 12-tedenskem zdravljenju z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom pri bolnikih po presaditvi jeter s kompenzirano jetrno boleznijo (SOLAR-1) niso pri nobenem (n = 8) od bolnikov z izhodiščnimi RAV NS5A, ki so doprinesle k > 100 -kratni spremembi dovzetnosti za ledipasvir, opazili relapsa. Po 12-tedenskem zdravljenju z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom pri bolnikih z dekompenzirano boleznijo (ne glede na presaditev jeter) je do relapsa prišlo pri 3/7 bolnikov z izhodiščnimi RAV NS5A, ki so doprinesle k > 100 -kratni zmanjšani dovzetnosti za ledipasvir, v primerjavi s 4/68 bolnikov brez izhodiščnih RAV ali RAV, ki so doprinesle k ≤ 100 -kratni spremembi dovzetnosti za ledipasvir.

Genotip 2, 3, 4, 5 in 6

Zaradi omejene velikosti študij učinka izhodiščnih RAV NS5A na izid zdravljenja za bolnike s CHC genotipa 2, 3, 4, 5 ali 6 niso povsem ovrednotili. Večjih razlik v izidih glede na prisotnost ali odsotnost izhodiščnih RAV NS5A niso opazili.

Navzkrižna odpornost

Ledipasvir je bil v celoti aktiven proti substituciji S282T v polimerazi NS5B, povezani z odpornostjo na sofosbuvir, medtem ko so bile vse substitucije, povezane z odpornostjo na ledipasvir, v celoti dovzetne za sofosbuvir. Tako sofosbuvir kot ledipasvir sta bila povsem aktivna pri substitucijah, povezanih z odpornostjo na druga zdravila z direktnim delovanjem na viruse z različnimi mehanizmi delovanja, kot so nenukleozidni zaviralci NS5B in zaviralci proteaze NS3. Substitucije NS5A, ki bi doprinesle k odpornosti na ledipasvir, lahko zmanjšajo protivirusno aktivnost drugih zaviralcev NS5A.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Harvoni (ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) so ocenili v treh odprtih študijah 3. faze, pri čemer so podatki na voljo za skupaj 1.950 bolnikov s CHC genotipa 1. Tri študije 3. faze so vključevale eno študijo, opravljeno pri predhodno nezdravljenih bolnikih brez ciroze (ION-3), eno študijo, opravljeno pri predhodno nezdravljenih bolnikih s cirozo in brez ciroze (ION-1) in eno študijo, opravljeno pri bolnikih s cirozo in brez ciroze, pri katerih predhodno zdravljenje na podlagi interferona, vključno z režimi, ki so vključevali zaviralec proteaze HCV, ni bilo uspešno (ION-2). Bolniki v teh študijah so imeli kompenzirano bolezen jeter. V vseh treh študijah 3. faze so ocenjevali učinkovitost ledipasvirja/sofosbuvirja z ribavirinom ali brez njega.

Trajanje zdravljenja je bilo določeno za vsako študijo. Vrednosti RNA HCV v serumu so izmerili med kliničnimi študijami s testom COBAS TaqMan za virus HCV (različica 2.0), za uporabo s sistemom High Pure System. Test je imel spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ-lower limit of quantification) 25 i.e./ml. SVR je bil primarni opazovani dogodek za ugotovitev stopnje ozdravljenja HCV, ki je bil opredeljen kot RNA HCV manj kot LLOQ 12 tednov po koncu zdravljenja.

Predhodno nezdravljeni odrasli brez ciroze – ION-3 (študija 0108) – genotip 1

V študiji ION-3 so ocenjevali 8-tedensko zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom ali brez njega in 12-tedensko zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem pri predhodno nezdravljenih bolnikih brez ciroze s CHC genotipa 1. Bolniki so bili randomizirane v razmerju 1:1:1 v eno od treh skupin zdravljenja in stratificirane glede na genotip HCV (1a v primerjavi z 1b).

Preglednica 6: Demografske in izhodiščne značilnosti za študijo ION-3

Dispozicija bolnika	LDV/SOF 8 tednov (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 tednov (n = 216)	LDV/SOF 12 tednov (n = 216)	SKUPAJ (n = 647)
Starost (v letih): mediana (razpon)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Moški spol	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Rasa: Črnci/afriški Američani	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Belci	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotip 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515)
IL28CC genotip	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Rezultat Metavir, določen s testom FibroTest^b</i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Razlaga ni mogoča	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. En bolnik v skupini 8-tedenskega zdravljenja z LDV/SOF ni imel potrjenega podtipa genotipa 1.

b. Nemanjkajoči rezultati FibroTest so kartirani v rezultate Metavir glede na: 0–0,31 = F0–F1; 0,32–0,58 = F2; 0,59–1,00 = F3–F4.

Preglednica 7: Stopnje odziva v študiji ION-3

	LDV/SOF 8 tednov (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 tednov (n = 216)	LDV/SOF 12 tednov (n = 216)
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Izid za bolnike brez SVR</i>			
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/215	0/216	0/216
Relaps ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Drugo ^b	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
<i>Genotip</i>			
Genotip 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Genotip 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

a. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

b. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

8-tedensko zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem brez ribavirina ni bilo inferiorno 8-tedenskem zdravljenju z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom (razlika v zdravljenju 0,9 %; 95-odstotni interval zaupanja: -3,9 % do 5,7 %) in 12-tedenskem zdravljenju z ledipasvirjem/sofosbuvirjem (razlika v zdravljenju -2,3 %; 97,5-odstotni interval zaupanja: -7,2 % do 3,6 %). Med bolniki z ravni HCV RNA ob izhodišču < 6 milijonov i.e./ml je bil SVR 97 % (119/123) z 8-tedenskim zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in 96 % (126/131) z 12-tedenskim zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem.

Preglednica 8: Stopnje relapsov glede na izhodiščne značilnosti v študiji ION-3, populacija bolnikov z virološkim neuspehom*

	LDV/SOF 8 tednov (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 tednov (n = 210)	LDV/SOF 12 tednov (n = 211)
<i>Spol</i>			
Moški	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Ženski	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>IL28 genotip</i>			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
Ne-CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
<i>Ravni HCV RNA ob izhodišču^a</i>			
HCV RNA < 6 milijonov i.e./ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV RNA ≥ 6 milijonov i.e./ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Bolniki, izgubljeni za spremljanje ali ki so umaknili pristanek, so bili izključeni.

a. Vrednosti HCV RNA so bile ugotovljene s pomočjo testa Roche TaqMan; vrednost HCV RNA bolnika se lahko med obiski razlikuje.

Predhodno nezdravljeni odrasli s cirozo ali brez nje – ION-1 (študija 0102) – genotip 1

ION-1 je bila randomizirana, odprta študija, ki je ocenila 12- in 24-tedensko zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom ali brez njega pri 865 predhodno nezdravljenih bolnikih s CHC genotipa 1, vključno s tistimi s cirozo (randomiziranih v razmerju 1:1:1:1). Randomizacija je bila stratificirana glede na prisotnost ali odsotnost ciroze in genotip HCV (1a v primerjavi z 1b).

Preglednica 9: Demografske in izhodiščne značilnosti za študijo ION-1

Dispozicija bolnika	LDV/SOF 12 tednov (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 tednov (n = 217)	LDV/SOF 24 tednov (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 tednov (n = 217)	SKUPAJ (n = 865)
Starost (v letih): mediana (razpon)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Moški spol	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Rasa: Črnci/afriški Američani	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Belci	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotip 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC genotip	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Rezultat Metavir, določen s testom FibroTest^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)
Razlaga ni mogoča	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Dva bolnika v skupini 12-tedenskega zdravljenja z LDV/SOF, en bolnik v skupini 12-tedenskega zdravljenja z LDV/SOF+RBV, dva bolnika v skupini 24-tedenskega zdravljenja z LDV/SOF in dva bolnika v skupini 24-tedenskega zdravljenja z LDV/SOF+RBV niso imeli potrjenega podtipa genotipa 1.

b. Nemanjkajoči rezultati FibroTest so kartirani v rezultate Metavir glede na: 0–0,31 = F0–F1; 0,32–0,58 = F2; 0,59–1,00 = F3–F4.

Preglednica 10: Stopnje odziva v študiji ION-1

	LDV/SOF 12 tednov (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 tednov (n = 217)	LDV/SOF 24 tednov (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 tednov (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Izid za bolnike brez SVR</i>				
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/213 ^a	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Relaps ^b	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Drugo ^c	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>Stopnje SVR za izbrane podskupine</i>				
<i>Genotip</i>				
Genotip 1	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotip 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Ciroza^d</i>				
Ne	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Da	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

a. En bolnik iz skupine 12-tedenskega zdravljenja z LDV/SOF in en bolnik iz skupine 24-tedenskega zdravljenja z LDV/SOF+RBV sta bila izključena, ker sta bila okužena s CHC genotipa 4.

b. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

c. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

d. Bolniki brez statusa ciroze so bili izključeni iz te analize podskupin.

Predhodno zdravljeni odrasli s cirozo ali brez nje – študija ION-2 (študija 0109) – genotip 1

Študija ION-2 je bila randomizirana, odprta študija, v kateri so ocenjevali 12- in 24-tedensko zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom ali brez njega (randomizirane v razmerju 1:1:1:1) pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1 s cirozo ali brez nje, pri katerih predhodno zdravljenje na podlagi interferona, vključno z režimi, ki so vključevali zaviralca proteaze HCV, ni bilo uspešno. Randomizacija je bila stratificirana glede na prisotnost ali odsotnost ciroze in genotip HCV (1a v primerjavi z 1b) in odziv na predhodno zdravljenje HCV (relaps/izbruh bolezni v primerjavi z neodzivom).

Preglednica 11: Demografske in izhodiščne značilnosti za študijo ION-2

Dispozicija bolnika	LDV/SOF 12 tednov (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 tednov (n = 111)	LDV/SOF 24 tednov (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 tednov (n = 111)	SKUPAJ (n = 440)
Starost (v letih): mediana (razpon)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Moški spol	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Rasa: Črnci/afriški Američani	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Belci	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotip 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Predhodno zdravljenje HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
zaviralec proteaze HCV + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
IL28CC genotip	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Rezultat Metavir, določen s testom FibroTest^b</i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Razlaga ni mogoča	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

- a. En bolnik v skupini 24-tedenskega zdravljenja z LDV/SOF in en bolnik v skupini 24-tedenskega zdravljenja z LDV/SOF+RBV sta doživela predhodni neuspeh zdravljenja z režimom zdravljenja na podlagi nepegiliranega interferona.
- b. Nemanjkajoči rezultati FibroTest so kartirani v rezultate Metavir glede na: 0–0,31 = F0–F1; 0,32–0,58 = F2; 0,59–1,00 = F3–F4.

Preglednica 12: Stopnje odziva v študiji ION-2

	LDV/SOF 12 tednov (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 tednov (n = 111)	LDV/SOF 24 tednov (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 tednov (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Izid za bolnike brez SVR</i>				
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Relaps ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Drugo ^b	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
<i>Stopnje SVR za izbrane podskupine</i>				
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotip 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Ciroza</i>				
Ne	95 % (83/87)	100 % (88/88) ^c	99 % (85/86) ^c	99 % (88/89)
Da ^d	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Predhodno zdravljenje HCV</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
Zaviralec proteaze HCV + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

- a. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.
- b. Med drugo so bile vključene bolnikov, ki niso dosegli SVR in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).
- c. Bolniki brez statusa ciroze so bili izključeni iz te analize podskupin.
- d. Rezultat Metavir = 4 ali rezultat Ishak \geq 5 s pomočjo biopsije jeter ali rezultat FibroTest > 0,75 in (APRI) > 2.

V preglednici 13 so predstavljene stopnje relapsa z 12-tedenskimi režimi (z ribavirinom ali brez njega) za izbrane podskupine (glejte tudi prejšnje poglavje "Učinki izhodiščnih različic HCV, povezanih z odpornostjo, na izid zdravljenja"). Pri bolnikih brez ciroze so se relapsi pojavili le v prisotnosti izhodiščnih RAV NS5A in med zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem brez ribavirina. Pri bolnikih s cirozo so se relapsi pojavili z obema režimoma zdravljenja in v odsotnosti ali prisotnosti izhodiščnih RAV NS5A.

Preglednica 13: Stopnje relapsa za izbrane podskupine v študiji ION-2

	LDV/SOF 12 tednov (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 tednov (n = 111)	LDV/SOF 24 tednov (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 tednov (n = 111)
Število odzivnih oseb ob koncu zdravljenja	108	111	109	110
<i>Ciroza</i>				
Ne	5 % (4/86) ^a	0 % (0/88) ^b	0 % (0/86) ^b	0 % (0/88)
Da	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Prisotnost izhodiščnih substitucij NS5A, povezanih z odpornostjo^c</i>				
Ne	3 % (3/91) ^d	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) ^f
Da	24 % (4/17) ^e	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

a. Ti 4 bolniki brez ciroze z relapsom so imeli izhodiščne z odpornostjo povezane polimorfizme NS5A.

b. Bolniki brez statusa ciroze so bili izključeni iz te analize podskupin.

c. V analizo (s karakterizacijo strukture genoma) so bili vključeni polimorfizmi NS5A, povezani z odpornostjo, ki so doprinesli k > 2,5-kratni spremembi vrednosti EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T in Y93C/F/H/N/S za okužbo s HCV genotipa 1a in L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K in Y93C/H/N/S za okužbo s HCV genotipa 1b).

d. 3 od teh 3 bolnikov so imeli cirozo.

e. 0 od teh 4 bolnikov ni imel ciroze.

f. En bolnik, ki je dosegel virusno obremenitev < LLOQ ob koncu zdravljenja, ni imel izhodiščnih podatkov za NS5A in je bil iz analize izključen.

Predhodno zdravljeni odrasli s cirozo – SIRIUS – genotip 1

Študija SIRIUS je vključila bolnike s kompenzirano cirozo, pri katerih je bilo najprej neuspešno zdravljenje s pegiliranim interferonom (PEG-IFN) + ribavirinom, potem pa še neuspešno zdravljenje z režimom, ki je vključeval pegilirani interferon + ribavirin + zaviralec proteaze NS3/4A. Cirozo so opredelili z biopsijo, preiskavo Fibroscan (> 12,5 kPa) ali preiskavo FibroTest > 0,75 in indeksom razmerja AST:trombociti (APRI) > 2.

Študija (dvojno slepa in s placebom nadzorovana) je ocenila 24-tedensko zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem (s placebom namesto ribavirina) in ga primerjala z 12-tedenskim zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom. Bolniki v slednji skupini zdravljenja so prejeli placebo (za ledipasvir/sofosbuvir in ribavirin) v prvih 12 tednih, potem pa slepo zdravljenje z zdravilno učinkovino v naslednjih 12 tednih. Bolnike so stratificirali glede na genotip HCV (1a primerjavi z 1b) in predhodni odziv na zdravljenje (glede na doseženo vrednost RNA HCV < LLOQ).

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile uravnotežene pri obeh skupinah zdravljenja. Mediana starosti je bila 56 let (razpon: od 23 do 77); 74 % bolnikov je bilo moškega spola; 97 % jih je bilo belcev; 63 % jih je imelo okužbo HCV genotipa 1a; 94 % jih je imelo alele IL28B ne-CC (CT ali TT).

Od 155 vključenih bolnikov je 1 bolnik, zdravljen s placebom, prekinil zdravljenje. Od ostalih 154 bolnikov jih je skupno 149 doseglo SVR12 v obeh skupinah zdravljenja; 96 % (74/77) v skupini bolnikov z 12-tedenskim zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom in 97 % (75/77) v skupini bolnikov s 24-tedenskim zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem. Pri vseh 5 bolnikih, ki niso dosegli SVR12, je prišlo po odzivu ob koncu zdravljenja do relapsa (glejte zgornje poglavje »Odpornost« – »V kliničnih študijah«).

Predhodno zdravljeni odrasli, pri katerih je bilo zdravljenje s sofosbuvirjem + ribavirinom ± PEG-IFN neuspešno

Učinkovitost ledipasvirja/sofosbuvirja pri bolnikih, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje s sofosbuvirjem + ribavirinom ± PEG-IFN neuspešno, so podprli z dvema kliničnima študijama. V študiji 1118 so 44 bolnikov z okužbo genotipa 1, vključno z 12 bolniki s cirozo, pri katerih predhodno zdravljenje s sofosbuvirjem + ribavirinom ± PEG-IFN ali s sofosbuvirjem + ribavirinom ni bilo uspešno, so 12 tednov zdravili z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom; SVR je bil 100 % (44/44). V študijo ION-4 so vključili 13 bolnikov s sočasnim okužbama HCV/HIV-1 genotipa 1, vključno z 1 bolnikom s cirozo, pri katerih režim s sofosbuvirjem + ribavirinom ni bil uspešen; po 12 tednih zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem je bil SVR 100 % (13/13).

Odrasli s sočasno okužbo HCV/HIV – ION 4

ION-4 je bila odprta klinična študija, ki je ocenjevala varnost in učinkovitost 12-tedenskega zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem brez ribavirina pri predhodno nezdravljenih in zdravljenih bolnikih s HCV s CHC genotipa 1 ali 4, ki so imeli sočasno okužbo z virusom HIV-1. Pri predhodno zdravljenih bolnikih je bilo predhodno zdravljenje s PEG-IFN + ribavirinom ± zaviralcem proteaze HCV ali sofosbuvirjem + ribavirinom ± PEG-IFN neuspešno. Bolniki so prejeli stabilno protiretrovirusno zdravljenje proti HIV-1, ki je vključevalo emtricitabin/dizoproksiltenofovirat fumarat skupaj z efavirenzom, rilpivirinom ali raltegravirjem.

Mediana starosti je bila 52 let (razpon: od 26 do 72); 82 % bolnikov je bilo moškega spola; 61 % jih je bilo belcev, 34 % jih je bilo črncev; 75 % jih je imelo okužbo HCV genotipa 1a; 2 % jih je imelo okužbo genotipa 4; 76 % jih je imelo alele IL28B ne-CC (CT ali TT) in 20 % jih je imelo kompenzirano cirozo. Petinpetdeset odstotkov (55 %) bolnikov se je že predhodno zdravilo.

Preglednica 14: Stopnje odziva v študiji ION-4

	LDV/SOF 12 tednov (n = 335)
SVR	96 % (321/335) ^a
<i>Izid za bolnike brez SVR</i>	
Virološki neuspeh med zdravljenjem	< 1 % (2/335)
Relaps ^b	3 % (10/333)
Drugo ^c	< 1 % (2/335)
<i>Stopnje SVR za izbrane podskupine</i>	
Bolniki s cirozo	94 % (63/67)
Predhodno zdravljeni bolniki s cirozo	98 % (46/47)

a. 8 bolnikov z okužbo HCV genotipa 4 je bilo vključenih v študijo, pri čemer jih je 8/8 doseglo SVR12.

b. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

c. Med drugo so bili vključeni bolniki, ki niso dosegli SVR in niso izpolnjevali kriterijev za virološki neuspeh (npr. izgubljeni za spremljanje).

Odrasli s sočasno okužbo HCV/HIV – ERADICATE

ERADICATE je bila odprta študija, v kateri so ocenjevali 12-tedensko zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem pri 50 bolnikih z okužbo CHC genotipa 1 in sočasno okužbo s HIV. Noben bolnik se predhodno ni zdravil zaradi HCV in noben ni imel ciroze, 26 % (13/50) bolnikov se predhodno ni zdravilo s protiretrovirusno terapijo proti HIV in 74 % (37/50) bolnikov je prejelo sočasno protiretrovirusno terapijo proti HIV. Ob vmesni analizi je 40 bolnikov doseglo 12 tednov po zdravljenju in SVR12 je bil 98 % (39/40).

Bolniki, ki čakajo na presaditev jeter in bolniki po presaditvi jeter – SOLAR-1

SOLAR-1 je odprta, multicentrična študija, v kateri ocenjujejo 12- in 24-tedensko zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom pri bolnikih s CHC genotipa 1 ali 4 z napredovalo boleznijo jeter in/ali s presaditvijo jeter. Ocenjuje se sedem populacij bolnikov (bolniki z dekompenzirano cirozo [CPT B in C] pred presaditvijo; po presaditvi, brez ciroze; CPT A po presaditvi; CPT B po presaditvi; CPT C po presaditvi; fibrozni holestatski hepatitis po presaditvi [FCH]). Bolnike z rezultatom CPT > 12 so izključili.

Preglednica 15: Stopnje odziva (SVR12) v študiji SOLAR-1

	LDV/SOF+RBV 12 tednov (n = 168) ^a		LDV/SOF+RBV 24 tednov (n = 163) ^a	
	SVR	Relaps	SVR	Relaps
Pred presaditvijo				
CPT B	87 % (26/30)	10,3 % (3/29)	89 % (24/27)	4,0 % (1/25)
CPT C	86 % (19/22)	5,0 % (1/20)	87 % (20/23)	9,1 % (2/22)
Po presaditvi				
Rezultat Metavir F0-F3	96 % (53/55)	3,6 % (2/55)	98 % (55/56)	0 % (0/55)
CPT A ^b	96 % (25/26)	0 % (0/25)	96 % (24/25)	0 % (0/24)
CPT B ^b	85 % (22/26)	4,3 % (1/23)	88 % (23/26)	0 % (0/23)
CPT C ^b	60 % (3/5)	40,0 % (2/5)	75 % (3/4)	25 % (1/4)
FCH	100 % (4/4)	0 % (0/4)	100 % (2/2)	0 % (0/2)

a. Pri šestih bolnikih (1 v 12-tedenski, 5 v 24-tedenski skupini zdravljenja) z vrednostjo RNA HCV < LLOQ ob zadnjem merjenju pred presaditvijo so opravili presaditev pred SVR12 in so jih izključili iz analiz SVR12 ter relapsa. V analize relapsa so bili vključeni samo bolniki, pri katerih so potrdili SVR12 ali relaps.

b. CPT = po Child-Pugh-Turcotteu. CPT A = rezultat CPT 5-6 (kompenzirani), CPT B = rezultat CPT 7-9 (dekompenzirani), CPT C = rezultat CPT 10-12 (dekompenzirani).

Od 169 bolnikov z dekompenzirano cirozo (CPT B ali C pred presaditvijo ali po njej) so spremembe rezultatov MELD in CPT ocenili pri bolnikih, ki so dosegli SVR12 in pri katerih so bili na voljo laboratorijski podatki v 12. tednu po zdravljenju (npr. izključili so bolnike, ki so umrli, pri katerih so opravili presaditev ali ni bilo podatkov na tej časovni točki).

Sprememba rezultata MELD: 53 % (72/135) oziroma 21 % (28/135) je imelo izboljšanje ali nobene spremembe rezultata MELD od izhodišča do 4. tedna po zdravljenju; od 35 bolnikov, ki so imeli rezultat MELD \geq 15 ob izhodišču, jih je imelo 63 % (22/35) rezultat MELD < 15 v 12. tednu po zdravljenju. Izboljšanje rezultatov MELD je bilo večinoma posledica izboljšanja skupne ravni bilirubina.

Sprememba rezultata CPT: 59 % (79/133) oziroma 34 % (45/133) je imelo izboljšanje ali nobene spremembe rezultatov CPT od izhodišča do 12. tedna po zdravljenju; od 39 bolnikov s cirozo CPT C ob izhodišču jih je imelo 56 % (22/39) cirozo CPT B v 12. tednu po zdravljenju; od 99 bolnikov s cirozo CPT B ob izhodišču jih je imelo 29 % (27/92) cirozo CPT A v 12. tednu po zdravljenju. Izboljšanje rezultatov CPT je bilo večinoma posledica izboljšanja skupne ravni bilirubina in albumina.

Klinična učinkovitost in varnost pri genotipu 2, 3, 4, 5 in 6 (glejte tudi poglavje 4.4)

Ledipasvir/sofosbuvir so ovrednotili za zdravljenje okužb, razen z genotipom 1, v majhnih študijah 2. faze, kot je povzeto spodaj.

V klinične študije so vključili bolnike s cirozo ali brez nje, ki se predhodno še niso zdravili ali pri katerih je bilo predhodno zdravljenje s PEG-IFN + ribavirinom +/- zaviralcem proteaze HCV neuspešno.

Za okužbo z genotipom 2, 4, 5 in 6 je bilo zdravljenje sestavljeno iz ledipasvirja/sofosbuvirja brez ribavirina in dajano 12 tednov (preglednica 16). Za okužbo z genotipom 3 so ledipasvir/sofosbuvir dajali z ribavirinom ali brez njega, prav tako 12 tednov (preglednica 17).

Preglednica 16: Stopnje odziva (SVR12) z 12-tedenskim dajanjem ledipasvirja/sofosbuvirja bolnikom z okužbo s HCV z genotipom 2, 4, 5 in 6

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

a. PZ: število predhodno zdravljenih bolnikov.

b. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

Preglednica 17: Stopnje odziva (SVR12) pri bolnikih z okužbo z genotipom 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 tednov		LDV/SOF 12 tednov	
	SVR	Relaps ^a	SVR	Relaps ^a
<i>Predhodno nezdravljeni</i>	100 % (26/26)	0 % (0/26)	64 % (16/25)	33 % (8/24)
Bolniki brez ciroze	100 % (20/20)	0 % (0/21)	71 % (15/21)	25 % (5/20)
Bolniki s cirozo	100 % (6/6)	0 % (0/5)	25 % (1/4)	75 % (3/4)
<i>Predhodno zdravljeni</i>	82 % (41/50)	16 % (8/49)	NP	NP
Bolniki brez ciroze	89 % (25/28)	7 % (2/27)	NP	NP
Bolniki s cirozo	73 % (16/22)	27 % (6/22)	NP	NP

NP: niso preučevali.

a. Denominator za relaps je število bolnikov z RNA HCV < LLOQ ob zadnji oceni med zdravljenjem.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ledipasvirjem/sofosbuvirjem za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi ledipasvirja/sofosbuvirja pri bolnikih z okužbo HCV je ledipasvir dosegel najvišjo mediano koncentracije v plazmi 4,0 ure po odmerku. Sofosbuvir se je hitro absorbiral in dosegel najvišjo mediano koncentracije v plazmi ~ 1 uro po odmerku. Mediano najvišje koncentracije GS-331007 v plazmi so opazili 4 ure po odmerku.

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z okužbo s HCV je bilo geometrično povprečje vrednosti AUC_{0-24} v stanju dinamičnega ravnovesja za ledipasvir ($n = 2.113$), sofosbuvir ($n = 1.542$) oz. GS-331007 ($n = 2.113$) kot sledi: 7.290, 1.320 oz. 12.000 ng•h/ml. Vrednosti C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja za ledipasvir, sofosbuvir oz. GS-331007 so bile 323, 618 oz. 707 ng/ml. Vrednosti AUC_{0-24} in C_{max} za sofosbuvir in GS-331007 sta bili podobni pri zdravih odraslih osebah in bolnikih z okužbo s HCV. V primerjavi z zdravimi osebami ($n = 191$) sta bili vrednosti AUC_{0-24} in C_{max} za ledipasvir pri bolnikih, okuženih s HCV, za 24 % oz. 32 % manjši. Vrednost AUC za ledipasvir je sorazmerna z odmerkom v razponu odmerka od 3 do 100 mg. Vrednosti AUC za sofosbuvir in GS-331007 sta skoraj sorazmerni z odmerkom v razponu odmerka od 200 mg do 400 mg.

Učinki hrane

V primerjavi s pogoji na tešče je dajanje enkratnega odmerka ledipasvirja/sofosbuvirja z obrokom z zmerno vsebnostjo maščobe ali visoko vsebnostjo maščobe vrednost AUC_{0-inf} sofosbuvirja povečalo za približno 2-krat, na vrednost C_{max} sofosbuvirja pa ni pomembno vplivalo. Prisotnost nobene vrste obroka ni spremenila izpostavljenosti presnovku GS-331007 in ledipasvirju. Zdravilo Harvoni se lahko daje ne glede na hrano.

Porazdelitev

Ledipasvir se > 99,8-odstotno veže na humane beljakovine v plazmi. Po enkratnem 90-miligramskem odmerku [¹⁴C]-ledipasvirja pri zdravih osebah je bilo razmerje radioaktivnosti [¹⁴C] v krvi in plazmi med 0,51 in 0,66.

Vezava sofosbuvirja na humane beljakovine v plazmi je približno 61- do 65-odstotna, ni pa odvisna od koncentracije zdravila v razponu od 1 µg/ml do 20 µg/ml. V plazmi pri človeku je bila vezava presnovka GS-331007 na beljakovine minimalna. Po enkratnem 400-miligramskem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja pri zdravih osebah je bilo razmerje radioaktivnosti [¹⁴C] v krvi in plazmi približno 0,7.

Biotransformacija

In vitro niso opazili zaznavne presnove ledipasvirja s pomočjo človeških encimov CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4. Opazili so znake počasne oksidativne presnove z

neznanim mehanizmom. Po enkratnem 90-miligramskem odmerku [¹⁴C]-ledipasvirja je bila sistemska izpostavljenost skoraj izključno posledica izhodiščne spojine (> 98 %). Nespremenjeni ledipasvir je glavna vrsta, prisotna v blatu.

Sofosbuvir se obširno presnovi v jetrih, kjer tvori v farmakološko aktivni nukleozidni analog trifosfat GS-461203. Aktivnega presnovka niso opazili. Pot presnovne aktivacije vključuje sekvenčno hidrolizo karboksil-esternege dela, ki jo katalizira humani katepsin A ali karboksilesteraza 1 in cepitev fosforamidata z nukleotid-vezajočo beljakovino s histidinsko triado 1, čemur sledi fosforilacija po biosintezni poti pirimidinskih nukleotidov. Defosforilacija povzroči nastanek nukleozidnega presnovka GS-331007, ki ga ni mogoče učinkovito ponovno refosforilati in ki *in vitro* ni aktiven proti HCV. Pri ledipasvirju/sofosbuvirju prispeva GS-331007 približno 85 % skupne sistemske izpostavljenosti.

Izločanje

Po enkratnem 90-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-ledipasvirja je bil povprečni skupni delež [¹⁴C]-radioaktivnosti, ki so jo izolirali v blatu in urinu, 87 %, pri čemer so večino radioaktivnega odmerka izolirali v blatu (86 %). Nespremenjeni ledipasvir, ki se je izločil v blatu, je predstavljal povprečno 70 % uporabljenega odmerka, oksidativni presnovek M19 pa je predstavljal 2,2 % odmerka. Ti podatki kažejo, da je izločanje nespremenjenega ledipasvirja skozi žolč glavna pot izločanja, ledvično izločanje pa je le manjša pot (približno 1 %). Mediani končni razpolovni čas za ledipasvir pri zdravih prostovoljcih po uporabi ledipasvirja/sofosbuvirja na tešče je bil 47 ur.

Po enkratnem 400-miligramskem peroralnem odmerku [¹⁴C]-sofosbuvirja je bil povprečni skupni delež odmerka, ki so ga izolirali, višji kot 92 %, pri čemer ga je bilo 80 % izoliranega v urinu, 14 % v blatu in 2,5 % v izdihanemu zraku. Večina odmerka sofosbuvirja, izoliranega v urinu, je bila GS-331007 (78 %), medtem ko je bilo 3,5 % izoliranega kot sofosbuvir. Ta podatek kaže, da je ledvični očistek glavna pot izločanja za GS-331007, pri čemer se velik del aktivno izloči. Mediana končna razpolovna časa za sofosbuvir in GS-331007 po uporabi ledipasvirja/sofosbuvirja sta bila 0,5 ure oz. 27 ur.

Niti ledipasvir niti sofosbuvir nista substrata za prenašalce jetrnega privzema, prenašalca organskih kationov (OCT-*organic cation transporter*) 1, prenašalca transportnega polipeptida organskih anionov (OATP-*organic anion-transporting polypeptide*) 1B1 ali OATP1B3. GS-331007 ni substrat za ledvične prenašalce, vključno z prenašalcem organskih anionov (OAT-*organic anion transporter*) 1, OAT3 ali OCT2.

Možnost vpliva ledipasvirja/sofosbuvirja na druga zdravila *in vitro*

V klinično doseženih koncentracijah ledipasvir ni zaviralec jetrnih prenašalcev, vključno z OATP 1B1 ali 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, prenašalca za ekstruzijo več zdravil in toksičnih spojin (MATE-*multidrug and toxic compound extrusion*) 1, beljakovine z odpornostjo proti več zdravilom (MRP-*multidrug resistance protein*) 2 ali MRP4. Sofosbuvir in GS-331007 nista zaviralca prenašalcev P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 in GS-331007 ni zaviralec OAT1, OCT2 in MATE1.

Sofosbuvir in GS-331007 nista zaviralca ali induktorja encimov CYP ali uridin-difosfat-glukuroniltransferaze (UGT) 1A1.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Rasa in spol

Klinično pomembnih farmakokinetičnih razlik zaradi rase za ledipasvir, sofosbuvir ali GS-331007 niso ugotovili. Klinično pomembnih farmakokinetičnih razlik zaradi spola za sofosbuvir in GS-331007 niso ugotovili. Vrednosti AUC in C_{max} za ledipasvir sta bili za 77 % oz. 58 % višji pri ženskah kot pri moških; vendar pa se razmerje med spolom in izpostavljenostjo ledipasvirju ne obravnava kot klinično pomembno.

Starejši bolniki

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih, okuženih s HCV, je pokazala, da znotraj analiziranega starostnega razpona (18 do 80 let) starost ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost ledipasvirju, sofosbuvirju ali GS-331007. Klinične študije za ledipasvir/sofosbuvir so vključevale 235 bolnikov (8,6 % skupnega števila bolnikov), starih 65 let in več.

Ledvična okvara

Farmakokinetiko ledipasvirja so preučili z enkratnim 90-miligramskim odmerkom ledipasvirja pri bolnikih, negativnih za HCV, s hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min po metodi Cockcroft-Gault, mediana [razpon] CrCl 22 [17–29] ml/min). Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki ledipasvirja med zdravimi osebami in bolniki s hudo ledvično okvaro niso opazili.

Farmakokinetiko sofosbuvirja so preučili pri bolnikih, negativnih za HCV, z blago (eGFR \geq 50 in < 80 ml/min/1,73 m²), zmerno (eGFR \geq 30 in < 50 ml/min/1,73m²) in hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ter pri bolnikih z ESRD, zaradi katere bolnik potrebuje hemodializo, po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) je bila vrednost AUC_{0-inf} za sofosbuvir za 61 % višja pri bolnikih z blago, za 107 % pri bolnikih z zmerno in za 171 % s hudo ledvično okvaro, medtem ko je bila vrednost AUC_{0-inf} za GS-331007 višja za 55 %, 88 % oz. za 451 %. Pri bolnikih z ESRD je bila v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic vrednost AUC_{0-inf} sofosbuvirja za 28 % višja pri odmerjanju sofosbuvirja 1 uro pred hemodializo v primerjavi s 60 % višjo vrednostjo pri odmerjanju sofosbuvirja 1 uro po hemodializi. Vrednost AUC_{0-inf} GS-331007 pri bolnikih z ESRD pri dajanju sofosbuvirja 1 uro pred hemodializo je bila vsaj 10-krat večja, 1 uro po hemodializi pa vsaj 20-krat večja. GS-331007 se s hemodializo učinkovito odstrani z ekstrakcijskim razmerjem približno 53 %. Po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja se je s 4-urno hemodializo izločilo približno 18 % uporabljenega odmerka sofosbuvirja. Varnosti in učinkovitost sofosbuvirja niso ocenili pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali ESRD.

Jetrna okvara

Farmakokinetiko ledipasvirja so proučili z enkratnim 90-miligramskim odmerkom ledipasvirja pri bolnikih, negativnih za HCV, s hudo jetrno okvaro (stopnja C po CPT). Izpostavljenost ledipasvirja v plazmi (AUC_{inf}) je bila pri bolnikih s hudo jetrno okvaro podobna kot pri kontrolnih bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Analiza populacijske farmakokinetike pri bolnikih, okuženih s HCV, je pokazala, da ciroza ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost ledipasvirju.

Farmakokinetiko sofosbuvirja so proučili po 7-dnevnem odmerjanju 400 mg sofosbuvirja pri bolnikih, okuženih s HCV, z zmerno in hudo jetrno okvaro (stopnja B ali C po CPT). V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter je bila vrednost AUC₀₋₂₄ za sofosbuvir za 126 % višja pri zmerni jetrni okvari in za 143 % višja pri hudi jetrni okvari, medtem ko je bila vrednost AUC₀₋₂₄ za GS-331007 višja za 18 % oz. 9 %. Analiza populacijske farmakokinetike pri bolnikih, okuženih s HCV, je pokazala, da ciroza ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenost sofosbuvirju in GS-331007.

Telesna masa

Telesna masa ni pomembno vplivala na izpostavljenost sofosbuvirju glede na analizo populacijske farmakokinetike. Izpostavljenost ledipasvirju se z večanjem telesne mase zmanjšuje, vendar se učinek ne obravnava za klinično pomembnega.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike ledipasvirja, sofosbuvirja in GS-331007 pri pediatričnih bolnikih niso ugotavljali (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ledipasvir

V študijah ledipasvirja na podganah in psih z izpostavljenostjo AUC, ki je bila približno 7-krat večja od izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku, niso opredelili ciljnih organov za toksičnost.

Ledipasvir v nizu raziskav *in vitro* ali *in vivo* ni bil genotoksičen, vključno z bakterijskim testom mutagenosti, testom kromosomske aberacije z uporabo limfocitov humane periferne krvi in *in vivo* v testu mikronukleusa pri podganah.

Ledipasvir v 6-mesečni študiji pri rasH2 transgenih miših pri izpostavljenosti, do 26-krat večji od izpostavljenosti pri človeku, ni bil kancerogen. Študija kancerogenosti pri podganah še poteka.

Ledipasvir nima neželenih učinkov na parjenje in plodnost. Pri podganih samicah se je povprečno število rumenega telesca in vsaditvenih mest pri izpostavljenosti matere, ki je bila 6-krat večja od izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku, nekoliko zmanjšalo. Na ravni brez vidnega neželenega učinka je bila vrednost AUC izpostavljenosti ledipasvirju pri samcih približno 7-krat in pri samicah približno 3-krat višja od izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku.

V študijah razvojne toksičnosti z ledipasvirem pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov.

V študijah pri podganah pred kotitvijo in po kotitvi so imeli pri odmerkih, toksičnih za mater, potomci podgan v razvoju povprečno manjšo telesno maso in manjši prirast telesne mase, če so bili izpostavljeni *in utero* (z dajanjem zdravila materi) in med laktacijo (prek materinega mleka) pri izpostavljenosti matere, ki je bila 4-krat višja od izpostavljenosti pri človeku pri priporočenem kliničnem odmerku. Učinkov na preživetje, telesni in vedenjski razvoj ali na sposobnost razmnoževanja pri potomcih mater, izpostavljenih odmerku, ki je bil podoben priporočenemu kliničnemu odmerku pri človeku, ni bilo.

Pri dajanju podganam v laktaciji, so ledipasvir odkrili v plazmi dojenih podgan, verjetno kot posledico izločanja ledipasvirja v mleko.

Sofosbuvir

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in psih so veliki odmerki diastereomernih mešanic v razmerju 1:1 povzročili neželene učinke na jetra (psi) in srce (podgane) in reakcije v prebavilih (psi). Izpostavljenosti sofosbuvirju v študijah pri glodavcih ni bilo mogoče zaznati, verjetno zaradi visoke aktivnosti esteraze; vendar pa je bila izpostavljenost glavnemu presnovku GS-331007 pri odmerku, ki je povzročil neželene učinke, 16-krat (podgana) in 71-krat (pes) večja kot je klinična izpostavljenost sofosbuvirju pri odmerku 400 mg. V študijah kronične toksičnosti pri izpostavljenostih, ki so bile 5-krat (podgana) oz. 16-krat (pes) večje od klinične izpostavljenosti, ni bilo izsledkov na jetrih ali srcu. V 2-letnih študijah kancerogenosti pri izpostavljenostih, ki so bile 17-krat (miš) oz. 9-krat (podgana) večje od klinične izpostavljenosti, ni bilo izsledkov na jetrih ali srcu.

Sofosbuvir v nizu raziskav *in vitro* ali *in vivo* ni bil genotoksičen, vključno z bakterijskim testom mutagenosti, testom kromosomske aberacije z uporabo limfocitov humane periferne krvi in *in vivo* v testu mikronukleusa pri miših.

Študije kancerogenosti pri miših in podganah niso pokazale kancerogenega potenciala sofosbuvirja ki so ga miši dobivale v odmerkih do 600 mg/kg/dan in podgane 750 mg/kg/dan. Izpostavljenost GS-331007 v teh študijah je bila do 17-krat (miši) in 9-krat (podgane) večja, kot je klinična izpostavljenost sofosbuvirju pri odmerku 400 mg.

Sofosbuvir pri podganah ni vplival na sposobnost preživetja zarodka ali ploda ali na sposobnost razmnoževanja in v študijah razvoja pri podganah in kuncih ni bil teratogen. Niso poročali o neželenih učinkih na vedenje, razmnoževanje ali razvoj potomcev podgan. V študijah na kuncih je bila izpostavljenost sofosbuvirju 6-krat večja od pričakovane klinične izpostavljenosti. V študijah na podganah izpostavljenosti sofosbuvirju niso mogli določiti, vendar je razpon meje izpostavljenosti na podlagi glavnega presnovka pri ljudeh približno 5-krat večji od klinične izpostavljenosti sofosbuvirju pri odmerku 400 mg.

Derivat sofosbuvirja je prehajal skozi placento pri nosečih podganah in v mleko doječih podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

kopovidon
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premrežen natrijev karmelozat
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid
makrogol 3350
smukec
sončno rumeno FCF (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete zdravila Harvoni so dobavljene v plastenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko iz polipropilena, s sušilnim sredstvom iz silikagela in poliestrsko vato, ki vsebujejo 28 filmsko obloženih tablet.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja: škatle, ki vsebujejo 1 plastenko z 28 filmsko obloženimi tabletami in škatle, ki vsebujejo 84 (3 plastenke po 28) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/958/001
EU/1/14/958/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. november 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Da bi lahko ugotovili ponovitev hepatocelularnega karcinoma, povezanega z zdravilom Harvoni, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate prospektivne študije varnosti s podatki, ugotovljenimi v kohortah natančno določenih skupin bolnikov, dogovorjenih v protokolu. Končno poročilo o študiji mora biti predloženo do:	Q2 2021

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

OZNAČEVANJE NA NALEPKI PLASTENKE IN ŠKATLI

1. IME ZDRAVILA

Harvoni 90 mg/400 mg filmsko obložene tablete
ledipasvir/sofosbuvir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg ledipasvirja in 400 mg sofosbuvirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in barvilo sončno rumeno FCF (E110). Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
84 (3 plastenke po 28) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/958/001 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/14/958/002 84 (3 platenke po 28) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Harvoni [samo zunanja ovojnina]

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Harvoni 90 mg/400 mg filmsko obložene tablete ledipasvir/sofosbuvir

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Harvoni in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Harvoni
3. Kako jemati zdravilo Harvoni
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Harvoni
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Harvoni in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Harvoni je zdravilo, ki vsebuje zdravilni učinkovini ledipasvir in sofosbuvir v eni sami tableti. Daje se za kronično (dolgotrajno) zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C pri odraslih, starih 18 let in več.

Hepatitis C je virusna okužba jeter. Zdravilni učinkovini v zdravilu delujeta skupaj tako, da zavirata dve različni beljakovini, ki ju virus potrebuje za svojo rast in razmnoževanje, kar omogoča, da se okužba trajno odstrani iz telesa.

Zdravilo Harvoni se včasih jemlje s še enim zdravilom, ribavirinom.

Zelo pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo drugih zdravil, ki jih boste jemali skupaj z zdravilom Harvoni. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Harvoni

Ne jemljite zdravila Harvoni

- če ste **alergični** na ledipasvir, sofosbuvir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 tega navodila).

→ Če to velja za vas, **ne jemljite zdravila Harvoni in o tem takoj obvestite zdravnika.**

- če sočasno jemljete katero izmed naslednjih zdravil:
 - **rifampicin in rifabutin** (antibiotika, ki se uporabljata za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo),

- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum* – zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije),
- **karbamazepin, fenobarbital in fenitoin** (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov).
- **rosuvastatin** (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje visokih ravni holesterola).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik bo vedel, če se katero koli od naslednjih stanj nanaša na vas. To bo upošteval pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Harvoni.

- **druge težave z jetri** razen hepatitisa C, na primer
 - **če čakate na presaditev jeter;**
 - **če imate ali ste imeli** okužbo z virusom **hepatitisa B**, ker vas bo zdravnik morda bolj skrbno spremljal;
- **težave z ledvicami**, saj učinkov zdravila Harvoni pri bolnikih s hudimi težavami z ledvicami niso v celoti preučili;
- **sočasno zdravljenje okužbe s HIV**, saj vas bo morda zdravnik spremljal bolj skrbno.

Pred začetkom jemanja zdravila Harvoni se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- jemljete ali ste v zadnjih nekaj mesecih jemali zdravilo amiodaron za zdravljenje nerednega srčnega utripa (če jemljete ali ste jemali to zdravilo, bo zdravnik morda razmislil o drugih možnostih zdravljenja).

Takoj obvestite zdravnika, če jemljete katero koli zdravilo za zdravljenje težav s srcem in med zdravljenjem opazite:

- zasoplost
- omotico
- palpitanje (neprijetne občutke ob hitrem ali močnem utripanju srca)
- omedlevico

Krvne preiskave

Vaš zdravnik bo pred zdravljenjem z zdravilom Harvoni, med njim in po njem opravil krvne preiskave. Razlog za to je:

- da se lahko vaš zdravnik odloči, ali naj jemljete zdravilo Harvoni in kako dolgo.
- da lahko vaš zdravnik potrdi, da je bilo pri vas zdravljenje učinkovito in da ste brez virusa hepatitisa C.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Uporabe zdravila Harvoni pri otrocih in mladostnikih niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Harvoni

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila rastlinskega izvora, ki ste jih dobili brez recepta.

Varfarin in druga podobna zdravila, imenovana antagonisti vitamina K, ki se uporabljajo za redčenje krvi. Zdravnik bo morda moral povečati pogostnost krvnih preiskav, da bo lahko spremljal, kako dobro se lahko vaša kri strjuje.

Če ste v zvezi s katerimi drugimi zdravili negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nekaterih zdravil ne smete uporabljati sočasno z zdravilom Harvoni.

- **Ne jemljite nobenih drugih zdravil, ki vsebujejo sofosbuvir, ki je ena od zdravilnih učinkovin v zdravilu Harvoni.**

- **Z zdravilom Harvoni ne jemljite nobenega od naslednjih zdravil:**
 - **rifampicin** (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo),
 - **okskarbazepin** (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov),
 - **simeprevir** (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s hepatitisom C),
 - **tipranavir** (uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV).

Jemanje zdravila Harvoni s katerim koli od teh zdravil lahko povzroči, da bo morda zdravilo Harvoni slabše delovalo ali pa se bodo kateri od neželenih učinkov zdravila okrepili.

Zdravnika ali farmacevta obvestite, če jemljete katero koli od spodaj navedenih zdravil:

- **amiodaron**, ki se uporablja za zdravljenje nerednega srčnega utripa,
- **dizoproksiltenofovirat fumarat** ali katero koli zdravilo, ki vsebuje dizoproksiltenofovirat fumarat, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s HIV,
- **digoksin**, ki se uporablja za zdravljenje bolezni srca,
- **dabigatran**, ki se uporablja za redčenje krvi,
- **statini**, ki se uporabljajo za zdravljenje visoke ravni holesterola.

Jemanje zdravila Harvoni s katerim koli od teh zdravil lahko povzroči, da vaša zdravila morda ne bodo pravilno delovala ali pa se bodo neželeni učinki okrepili. Vaš zdravnik vam bo morda moral predpisati drugo zdravilo ali prilagoditi odmere zdravila, ki ga uporabljate.

- Če jemljete zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **želodčnih razjed, zgage ali refluksa kisline, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Ta zdravila vključujejo:
 - antacide (kot so aluminijev/magnezijev hidroksid ali kalcijev karbonat). Te je treba vzeti vsaj 4 ure pred uporabo zdravila Harvoni ali 4 ure po tem,
 - zaviralci protonске črpalke (kot so omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol in esomeprazol). Te je treba vzeti sočasno z zdravilom Harvoni. Zaviralcev protonске črpalke ne jemljite pred uporabo zdravila Harvoni. Vaš zdravnik vam lahko predpiše drugo zdravilo ali prilagodi odmerek zdravila, ki ga že jemljete,
 - antagonisti receptorjev H₂ (kot so famotidin, cimetidin, nizatidin ali ranitidin). Vaš zdravnik vam lahko predpiše drugo zdravilo ali prilagodi odmerek zdravila, ki ga že jemljete.

Ta zdravila lahko zmanjšajo količino ledipasvirja v krvi. Če jemljete katero od teh zdravil, vam bo zdravnik predpisal drugo zdravilo za razjede želodca, zgago ali refluks kisline ali priporočal, kako in kdaj naj zdravilo vzamete.

Nosečnost in kontracepcija

Učniki zdravila Harvoni med nosečnostjo niso znani. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnosti med jemanjem zdravila Harvoni skupaj z ribavirinom se je treba izogniti. Ribavirin lahko močno poškoduje nerojenega otroka. Zato morate vi in vaš partner sprejeti posebne ukrepe pri spolni aktivnosti, če obstaja kakršna koli možnost, da pride do nosečnosti.

- Vi ali vaš partner morate med zdravljenjem z zdravilom Harvoni skupaj z ribavirinom in še nekaj časa po njem uporabljati učinkovito metodo za preprečevanje nosečnosti. Zelo pomembno je, da natančno preberete poglavje "Nosečnost" v navodilu za uporabo ribavirina. O načinu kontracepcije, ki je za vas najprimernejši, se posvetujte z zdravnikom.
- Če vi ali vaša partnerka med zdravljenjem z zdravilom Harvoni in ribavirinom ali v mesecu, ki mu sledi, zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Harvoni ne smete dojiti. Ni znano, ali ledipasvir ali sofosbuvir, dve zdravilni učinkovini v zdravilu Harvoni, prehajata v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite in ne upravljajte strojev, če se po jemanju vašega zdravila počutite utrujeno.

Zdravilo Harvoni vsebuje laktozo

- **Povejte zdravniku, če ne prenašate laktoze ali katerega drugega sladkorja.** Zdravilo Harvoni vsebuje laktozo monohidrat. Če ne prenašate laktoze ali če so vam povedali, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Zdravilo Harvoni vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110)

- **Povejte zdravniku, če ste alergični na barvilo sončno rumeno FCF (E110)** preden uporabite to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Harvoni

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek

Priporočeni odmerek je **ena tableta enkrat na dan**. Vaš zdravnik vam bo povedal, koliko tednov morate jemati zdravilo Harvoni.

Tableto pogoltnite celo s hrano ali brez nje. Tablete ne žvečite, drobite ali delite, saj ima zelo grenak okus. Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če imate težave s požiranjem tablet.

Če jemljete antacid, ga vzemite vsaj 4 ure pred zdravilom Harvoni ali najmanj 4 ure po tem.

Če jemljete zaviralec protonske črpalke, ga vzemite sočasno z zdravilom Harvoni. Zdravila ne jemljite pred zdravilom Harvoni.

Če bruhate po uporabi zdravila Harvoni, lahko to vpliva na količino zdravila Harvoni v vaši krvi. Zaradi tega bo morda zdravilo Harvoni slabše delovalo.

- Če bruhate **manj kot 5 ur po** uporabi zdravila Harvoni, vzemite še eno tableto.
- Če bruhate **več kot 5 ur po** uporabi zdravila Harvoni, ne vzemite še ene tablete do naslednje načrtovane tablete.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Harvoni, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli večji odmerek od priporočenega, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite na najbližji oddelek nujne pomoči. Plastenko s tabletami imejte s seboj, da boste znali opisati, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Harvoni

Pomembno je, da odmerka tega zdravila ne pozabite vzeti.

Če pozabite vzeti odmerek, določite, koliko časa je minilo od takrat, ko ste zdravilo Harvoni nazadnje vzeli:

- **Če se tega spomnite v roku 18 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Harvoni, morate tableto vzeti takoj, ko je mogoče. Naslednji odmerek vzemite ob svojem običajnem času.
- **Če se tega spomnite več kot 18 ur** od takrat, ko običajno vzamete zdravilo Harvoni, počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov blizu skupaj).

Ne prenehajte jemati zdravila Harvoni

Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam to naroči vaš zdravnik. Zelo pomembno je, da zaključite polni cikel zdravljenja, saj ima tako zdravilo največ možnosti, da ozdravi vašo okužbo z virusom hepatitisa C.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če jemljete zdravilo Harvoni, boste morda dobili enega ali več spodaj navedenih neželenih učinkov:

Zelo pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- občutek utrujenosti

Pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri do 1 od 10 bolnikov)

- izpuščaj

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Harvoni

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Harvoni

- **Zdravilni učinkovini sta** ledipasvir in sofosbuvir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg ledipasvirja in 400 mg sofosbuvirja.

- **Druge sestavine zdravila so**

Jedro tablete:

kopovidon, laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premrežen natrijev karmelozat, koloidni brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Filmska obloga:

polivinilalkohol, titanov dioksid, makrogol 3350, smukec, sončno rumeno FCF (E110).

Izgled zdravila Harvoni in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete so oranžne tablete v obliki romba, z vtisnjeno oznako »GSI« na eni in »7985« na drugi strani. Tableta je dolga 19 mm in široka 10 mm.

Vsaka plastenka vsebuje sušilno sredstvo iz silikagela, ki ga morate hraniti v plastenki za zaščito tablet. Silikagelsko sušilno sredstvo je v posebni vrečici ali vsebniku, ki ga ne smete zaužiti.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja:

- škatle, ki vsebujejo 1 plastenko z 28 filmsko obloženimi tabletami
- škatle, ki vsebujejo 3 plastenke z 28 (84) filmsko obloženimi tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Velika Britanija

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

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

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

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825999

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.