

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obložene tablete
Harvoni 45 mg/200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 90 mg ledipasvira i 400 mg sofosbuvira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 157 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata) i 47 mikrograma boje *sunset yellow FCF*.

Harvoni 45 mg/200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg ledipasvira i 200 mg sofosbuvira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 78 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obložene tablete

Narančasta, filmom obložena tableta u obliku romba, veličine otprilike 19 mm x 10 mm, s utisnutim “GSI” na jednoj strani i “7985” na drugoj strani.

Harvoni 45 mg/200 mg filmom obložene tablete

Bijela, filmom obložena tableta u obliku kapsule, veličine otprilike 14 mm x 7 mm, s utisnutim “GSI” na jednoj strani i “HRV” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Harvoni je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C (CHC) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i više (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za djelovanje na određeni genotip virusa hepatitisa C (HCV), vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Harvoni treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s CHC-om.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Harvoni u odraslih osoba je 90 mg/400 mg jedanput na dan s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza lijeka Harvoni u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i više temelji se na težini (kako je navedeno u Tablici 2), a može se uzimati s hranom ili bez hrane (vidjeti dio 5.2).

Formulacija lijeka Harvoni u obliku granula dostupna je za liječenje kronične infekcije HCV-a u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i više koji imaju poteškoća s gutanjem filmom obloženih tableta. Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za Harvoni 33,75 mg/150 mg ili 45 mg/200 mg granule.

Tablica 1: Preporučeno trajanje liječenja lijekom Harvoni i preporučena istovremena primjena ribavirina u određenih podskupina

Populacija bolesnika (uključujući bolesnike istodobno zaražene HIV-om)	Liječenje i trajanje
<i>Odrasli i pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 i više godina^a s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, 4, 5 ili 6</i>	
Bolesnici bez ciroze	Harvoni tijekom 12 tjedana. - U bolesnika zaraženih genotipom 1 koji prethodno nisu bili liječeni može se razmotriti primjena lijeka Harvoni tijekom 8 tjedana (vidjeti dio 5.1 u ispitivanju ION-3).
Bolesnici s kompenziranom cirozom	Harvoni + ribavirin ^{b,c} tijekom 12 tjedana ili Harvoni (bez ribavirina) tijekom 24 tjedna. - U bolesnika za koje se smatra da imaju niski rizik od progresije kliničke bolesti i koji imaju daljnje mogućnosti ponovnog liječenja može se razmotriti primjena lijeka Harvoni (bez ribavirina) tijekom 12 tjedana (vidjeti dio 4.4).
Bolesnici poslije transplantacije jetre bez ciroze ili s kompenziranom cirozom	Harvoni + ribavirin ^{b,c} tijekom 12 tjedana (vidjeti dio 5.1). - U bolesnika koji nisu pogodni za liječenje ribavirinom ili ga ne podnose može se razmotriti primjena lijeka Harvoni (bez ribavirina) tijekom 12 tjedana (u bolesnika bez ciroze) ili 24 tjedna (u bolesnika s cirozom).
Bolesnici s dekompenziranom cirozom, bez obzira na transplantacijski status	Harvoni + ribavirin ^d tijekom 12 tjedana (vidjeti dio 5.1). - U bolesnika koji nisu pogodni za liječenje ribavirinom ili ga ne podnose može se razmotriti primjena lijeka Harvoni (bez ribavirina) tijekom 24 tjedna.
<i>Odrasli i pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 i više godina^a s CHC-om uzrokovanim genotipom 3</i>	
Bolesnici s kompenziranom cirozom i/ili prethodno neuspješnim liječenjem	Harvoni + ribavirin ^b tijekom 24 tjedna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

a Pogledajte Tablicu 2 za preporuke za doziranje lijeka Harvoni na temelju težine za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 i više godina.

b Odrasli: ribavirin na temelju tjelesne težine (< 75 kg = 1000 mg i ≥ 75 kg = 1200 mg), primijenjen peroralno, raspodijeljeno u dvije doze, s hranom.

c Pedijatrijski bolesnici: preporuke za doziranje ribavirina vidjeti u nastavku, u Tablici 4.

d Preporuke za doziranje ribavirina u odraslih bolesnika s dekompenziranom cirozom vidjeti u nastavku, u tablici 3.

Tablica 2: Doziranje tableta lijeka Harvoni za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 godine ili više*

Tjelesna težina (kg)	Doziranje tableta lijeka Harvoni	Dnevna doza ledipasvira/sofosbuvira
≥ 35	jedna tableta od 90 mg/400 mg jedanput na dan ili dvije tablete od 45 mg/200 mg jedanput na dan	90 mg/400 mg na dan
17 do < 35	jedna tableta od 45 mg/200 mg jedanput na dan	45 mg/200 mg na dan

* Lijek Harvoni dostupan je i u obliku granula za pedijatrijske bolesnike s CHC-om u dobi od 3 i više godina (vidjeti dio 5.1). Bolesnicima s tjelesnom težinom < 17 kg ne preporučuje se uzimanje tableta. Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za Harvoni 33,75 mg/150 mg ili 45 mg/200 mg granule.

Tablica 3: Smjernice za doziranje ribavirina kada se primjenjuje s lijekom Harvoni u odraslih bolesnika s dekompenziranom cirozom

Bolesnik	Doza ribavirina*
Ciroza Child-Pugh-Turcotte (CPT) stadija B prije transplantacije	1000 mg na dan za bolesnike < 75 kg i 1200 mg za one težine ≥ 75 kg
Ciroza CPT stadija C prije transplantacije	Početna doza od 600 mg koja se može titrirati do najviše 1000/1200 mg (1000 mg za bolesnike težine < 75 kg i 1200 mg za one težine ≥ 75 kg) ako se dobro podnosi. Ako se početna doza ne podnosi dobro, tu je dozu potrebno sniziti kako je klinički indicirano na temelju razina hemoglobina.
Ciroza CPT stadija B ili C poslije transplantacije	

* Ako zbog podnošljivosti nije moguće postići normaliziraniju dozu ribavirina (prema težini i funkciji bubrega), potrebno je razmotriti 24-tjednu primjenu lijeka Harvoni + ribavirin kako bi se rizik od relapsa smanjio na najmanju moguću mjeru.

Kad se ribavirin dodaje lijeku Harvoni u odraslih bolesnika, pročitajte također sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 i više godina preporučuje se sljedeće doziranje ribavirina, s tim da je ribavirin podijeljen u dvije doze na dan i uzima se s hranom:

Tablica 4: Smjernice za doziranje ribavirina kada se primjenjuje s lijekom Harvoni u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i više.

Tjelesna težina kg	Doza ribavirina*
< 47	15 mg/kg na dan
47 – 49	600 mg na dan
50 – 65	800 mg na dan
66 – 74	1000 mg na dan
> ili = 75	1200 mg na dan

* Dnevna doza ribavirina temelji se na tjelesnoj težini i primjenjuje se peroralno podijeljeno u dvije doze, s hranom.

Prilagodba doze ribavirina u odraslih koji uzimaju 1000-1200 mg na dan

Ako se Harvoni primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, a bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu potencijalno povezanu s ribavirinom, dozu ribavirina potrebno je prilagoditi ili prekinuti njegovu primjenu, ako je to primjereno, sve dok se nuspojava ne povuče ili se ne smanji težina nuspojave. Tablica 5 nudi smjernice za prilagodbu doze i prekid primjene na temelju koncentracije hemoglobina i srčanog statusa bolesnika.

Tablica 5: Smjernica za prilagodbu doze ribavirina u odraslih kod istovremene primjene s lijekom Harvoni

Laboratorijske vrijednosti	Sniziti dozu ribavirina na 600 mg/dan ako:	Prekinuti primjenu ribavirina ako:
Hemoglobin u bolesnika bez srčane bolesti	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin u bolesnika sa stabilnom srčanom bolesti u anamnezi	Snizenje hemoglobina za ≥ 2 g/dl tijekom bilo kojeg 4-tjednog razdoblja liječenja	< 12 g/dl unatoč 4 tjedna na sniženoj dozi

Nakon što se prekine primjena ribavirina bilo zbog poremećenih laboratorijskih nalaza ili kliničkih manifestacija, može se pokušati ponovno započeti s primjenom ribavirina u dozi od 600 mg na dan i dalje povisivati dozu do 800 mg na dan. Međutim, ne preporučuje se povisiti ribavirin do prvobitno primjenjivane doze (1000 mg do 1200 mg na dan).

Pedijatrijska populacija u dobi mlađoj od 3 godine

Sigurnost i djelotvornost lijeka Harvoni u pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 3 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Propuštena doza

Bolesnike treba uputiti da uzmu dodatnu tabletu ako povraćanje nastupi u roku od 5 sati nakon primjene. Ako povraćanje nastupi nakon više od 5 sati od uzimanja doze, nije potrebno ponovno uzeti dozu (vidjeti dio 5.1).

Ako se propusti uzeti dozu, a još nije proteklo 18 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnicima treba savjetovati da uzmu tabletu čim prije i zatim uzmu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako je proteklo više od 18 sati, onda bolesnicima treba savjetovati da pričekaju i uzmu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Bolesnicima treba savjetovati da ne uzimaju dvostruku dozu.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Podaci o sigurnosti primjene ograničeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) i završnim stadijem bolesti bubrega (engl. *end stage renal disease*, ESRD) koji zahtijeva dijalizu. U tih se bolesnika Harvoni može primjenjivati bez prilagodbe doze kada nisu dostupne nikakve druge odgovarajuće mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh-Turcotte [CPT] stadij A, B ili C) (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira ustanovljene su u bolesnika s dekompenziranom cirozom (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Bolesnicima treba savjetovati da tabletu(e) progutaju cijelu s hranom ili bez nje. Zbog gorkog okusa, preporučuje se ne žvakati niti drobiti filmom obložene tablete (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istovremena primjena s rosuvastatinom (vidjeti dio 4.5).

Primjena s jakim induktorima P-gp-a

Lijekovi koji su jaki induktori P-glikoproteina (P-gp) u crijevima (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, rifabutin i gospina trava). Istodobna primjena značajno će smanjiti koncentracije ledipasvira i sofosbuvira u plazmi i tako može dovesti do gubitka djelotvornosti lijeka Harvoni (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Harvoni se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže sofosbuvir.

Djelovanje na određeni genotip

Za preporučene režime kod različitih genotipova HCV-a, vidjeti dio 4.2. Za virološko i kliničko djelovanje na određeni genotip, vidjeti dio 5.1.

Klinički podaci koji podupiru primjenu lijeka Harvoni u odraslih zaraženih HCV-om genotipa 3 su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Relativna djelotvornost dvanaestotjednog režima koji se sastoji od ledipasvira/sofosbuvira + ribavarina u usporedbi s 24-tjednim režimom sofosbuvira + ribavirinom nije ispitana. Konzervativna 24-tjedna terapija savjetuje se u svih prethodno liječenih bolesnika s genotipom 3 i bolesnika s genotipom 3 i cirozom koji prethodno nisu bili liječeni (vidjeti dio 4.2). Kod infekcije genotipom 3, primjena lijeka Harvoni (uvijek u kombinaciji s ribavirinom) smije se razmotriti samo u bolesnika za koje se smatra da imaju visok rizik od progresije kliničke bolesti i koji nemaju druge mogućnosti liječenja.

Klinički podaci koji podupiru primjenu lijeka Harvoni u odraslih zaraženih HCV-om genotipa 2 i 6 su ograničeni (vidjeti dio 5.1).

Teška bradikardija i srčani blok

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka koji mogu biti opasni po život uočeni su kada su se režimi koji sadrže sofosbuvir koristili u kombinaciji s amiodaronom. Bradikardija se uglavnom pojavljivala unutar nekoliko sati do nekoliko dana, no slučajevi s duljim vremenom do nastupa bradikardije opaženi su i u razdoblju do uglavnom 2 tjedna nakon početka liječenja HCV-a.

Amiodaron se smije koristiti samo u bolesnika koji primaju Harvoni u slučajevima kada se drugi zamjenski antiaritmici ne podnose ili su kontraindicirani.

Ako se istovremena primjena amiodarona smatra neophodnom, preporučuje kardiološki nadzor i hospitalizacija tijekom prvih 48 sati istodobne primjene, nakon čega je tijekom najmanje prva 2 tjedna liječenja potrebno svakodnevno ambulantno praćenje ili samopraćenje srčane frekvencije.

Zbog dugog poluvijeka amiodarona, kardiološki nadzor opisan u tekstu iznad također treba provesti u bolesnika koji su prekinuli uzimanje amiodarona unutar nekoliko posljednjih mjeseci, a započet će terapiju s lijekom Harvoni.

Sve bolesnike koji istodobno primaju ili su nedavno primili amiodaron treba upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka te im treba savjetovati da hitno potraže liječnički savjet ukoliko osjete iste.

Primjena u bolesnika s dijabetesom

Nakon uvođenja liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, bolesnici s dijabetesom mogu imati bolju kontrolu glukoze u krvi, što može dovesti do simptomatske hipoglikemije. Razine glukoze u bolesnika s dijabetesom koji započinju liječenje direktno djelujućim antivirusnim lijekom treba

pažljivo nadzirati, posebno unutar prva tri mjeseca, te prema potrebi prilagoditi lijek protiv dijabetesa. Liječnik zadužen za praćenje dijabetesa u bolesnika mora biti obaviješten o uvođenju terapije direktno djelujućim antivirusnikom.

Istovremena infekcija HCV/HBV-om (virusom hepatitisa B)

Tijekom ili nakon liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), neki od njih sa smrtnim ishodom. Probir na HBV mora se provesti u svih bolesnika prije početka liječenja. Bolesnici istodobno zaraženi HBV-om/HCV-om izloženi su riziku od reaktivacije HBV-a te ih stoga treba pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

Liječenje bolesnika prethodno izloženih direktno djelujućim antivirusnim lijekovima

U većini slučajeva, u bolesnika u kojih je liječenje ledipasvirom/sofosbuvikom bilo neuspješno vidi se selekcija mutacija za rezistenciju na inhibitor NS5A koje znatno smanjuju osjetljivost na ledipasvir (vidjeti dio 5.1). Ograničeni podaci pokazuju da takve NS5A mutacije ne nestaju tijekom dugog razdoblja praćenja. Trenutno nema podataka koji podupiru učinkovitost ponovnog liječenja bolesnika u kojih su ledipasvir/sofosbuvir bili neuspješni pomoću režima koji sadrži inhibitor NS5A. Slično tome, trenutno nema podataka koji podupiru učinkovitost inhibitora proteaze NS3/4A u bolesnika u kojih je prethodna terapija koja je uključivala inhibitor proteaze NS3/4A bila neuspješna. Takvi bolesnici, stoga, mogu ovisiti o drugim klasama lijekova za uklanjanje infekcije HCV-om. Zbog toga treba razmotriti dugotrajnije liječenje bolesnika u kojih daljnja mogućnost ponovnog liječenja nije sigurna.

Oštećenje bubrega

Podaci o sigurnosti primjene ograničeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) i ESRD-om koji zahtijeva hemodijalizu. Harvoni se u tih bolesnika može primjenjivati bez prilagodbe doze kada nisu dostupne nikakve druge odgovarajuće mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Kad se Harvoni primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, pročitajte također sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin za bolesnike s klirensom kreatinina (CrCl) < 50 ml/min (vidjeti dio 5.2).

Odrasli s dekompenziranom cirozom i/ili koji čekaju transplantaciju jetre ili poslije transplantacije jetre

Djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira u bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 5 i genotipa 6 s dekompenziranom cirozom i/ili onih koji čekaju transplantaciju jetre ili poslije transplantacije jetre nije ispitana. U liječenju lijekom Harvoni treba se oslanjati na procjenu mogućih koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

Primjena s umjerenim induktorima P-glikoproteina

Lijekovi koji su umjereni induktori P-gp-a u crijevima (npr. okskarbazepin) mogu smanjiti koncentracije ledipasvira i sofosbuvira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Harvoni. Ne preporučuje se istodobna primjena takvih lijekova s lijekom Harvoni (vidjeti dio 4.5).

Primjena s određenim antiretrovirusnim režimima liječenja HIV-a

Pokazalo se da Harvoni povećava izloženost tenofoviru, osobito kad se primjenjuje zajedno s režimom liječenja HIV-a koji sadrži tenofovirdizoproksilfumarat i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Sigurnost tenofovirdizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač nije ustanovljena. Potrebno je uzeti u obzir moguće rizike i koristi povezane s istovremenom primjenom lijeka Harvoni i tablete s fiksnom kombinacijom doza elvitegravira/kobicistata/emtricitabina/tenofovirdizoproksilfumarata ili tenofovirdizoproksilfumarata koji se daje zajedno s pojačanim inhibitorom proteaze HIV-a (npr. atazanavirom ili darunavirom),

osobito u bolesnika s povećanim rizikom od poremećaja funkcije bubrega. Bolesnike koji primaju Harvoni istovremeno s elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumaratom ili tenofoviridizoproksilfumaratom i pojačanim inhibitorom proteaze HIV-a treba nadzirati zbog nuspojava povezanih s tenofovirom. Pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka za tenofoviridizoproksilfumarat, emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat ili elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat zbog preporuka o nadziranju funkcije bubrega.

Primjena s inhibitorima HMG-CoA reduktaze

Istovremena primjena lijeka Harvoni i inhibitora HMG-CoA reduktaze (statina) može značajno povećati koncentraciju statina, što povećava rizik od miopatije i rabdomiolize (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka Harvoni ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 3 godine jer njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u ovoj populaciji.

Pomoćne tvari

Harvoni sadrži azo boju *sunset yellow FCF* (E110), koja može uzrokovati alergijske reakcije. Također sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da Harvoni sadrži ledipasvir i sofosbuvir, sve interakcije koje su bile utvrđene s ove dvije djelatne tvari zasebno mogu nastati i s lijekom Harvoni.

Mogućnost utjecaja lijeka Harvoni na druge lijekove

Ledipasvir je *in vitro* inhibitor prijenosnika lijekova P-gp i proteina rezistencije karcinoma dojke na lijekove (BCRP) te može povećati crijevnu apsorpciju istovremeno primijenjenih supstrata ovih prijenosnika.

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na Harvoni

Ledipasvir i sofosbuvir supstrati su prijenosnika lijekova P-gp i BCRP, dok GS-331007 to nije.

Lijekovi koji su jaki induktori P-gp (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, rifabutin i gospina trava) mogu značajno smanjiti koncentracije ledipasvira i sofosbuvira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka ledipasvira/sofosbuvira te su stoga kontraindicirani s lijekom Harvoni (vidjeti dio 4.3). Lijekovi koji su umjereni induktori P-gp-a u crijevima (npr. okskarbazepin) mogu smanjiti koncentracije ledipasvira i sofosbuvira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Harvoni. Ne preporučuje se istodobna primjena takvih lijekova s lijekom Harvoni (vidjeti dio 4.4). Istovremena primjena s lijekovima koji inhibiraju P-gp i/ili BCRP može povećati koncentracije ledipasvira i sofosbuvira u plazmi bez povećanja koncentracije GS-331007 u plazmi; Harvoni se može istovremeno primjenjivati s inhibitorima P-gp i/ili BCRP. Ne očekuju se klinički značajne interakcije lijekova s ledipasvirom/sofosbuvirom posredovane enzimima CYP450 ili UGT1A1.

Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K

Budući da tijekom liječenja lijekom Harvoni može doći do promjene u funkciji jetre, preporučuje se pomno praćenje vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR).

Utjecaj terapije direktno djelujućim antiviruscima na lijekove koji se metaboliziraju putem jetre

Na farmakokinetiku lijekova koji se metaboliziraju putem jetre (npr. imunosupresivi, kao što su inhibitori kalcineurina) mogu utjecati promjene u funkciji jetre tijekom terapije direktno djelujućim antiviruscima, a koje su povezane s klirensom HCV-a.

Interakcije između lijeka Harvoni i drugih lijekova

U tablici 6 prikazan je popis ustanovljenih ili potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova (gdje je 90 % interval pouzdanosti [CI] omjera geometrijske srednje vrijednosti najmanjih kvadrata [GLSM] bio unutar “↔”, protezao se iznad “↑”, ili ispod “↓” unaprijed određenih granica ekvivalencije). Opisane interakcije lijekova temelje se na ispitivanjima provedenima s ledipasvirom/sofosbuvrirom ili ledipasvirom i sofosbuvrirom kao pojedinačnim tvarima ili su predviđene interakcije lijekova koje mogu nastati s ledipasvirom/sofosbuvrirom. Tablica nije zaključna.

Tablica 6: Interakcije između lijeka Harvoni i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , C_{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
LIJEKOVI KOJI SMANJUJU KISELOST		
		Topljivost ledipasvira smanjuje se s povećanjem pH. Očekuje se da će lijekovi koji povećavaju želučani pH smanjiti koncentraciju ledipasvira.
<i>Antacidi</i>		
Npr. aluminijev ili magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat	Interakcija nije ispitana. Očekuje se: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Povećanje želučanog pH)	Preporučuje se primijeniti antacid i Harvoni u razmaku od 4 sata.
<i>Antagonisti H₂-receptora</i>		
Famotidin (jedna doza od 40 mg)/ ledipasvir (jedna doza od 90 mg) ^c / sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) ^{c, d} Famotidin primijenjen istovremeno s lijekom 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) (Povećanje želučanog pH)	Antagonisti H ₂ -receptora mogu se primijeniti istovremeno s lijekom Harvoni ili u nekom vremenskom razmaku od lijeka Harvoni u dozi koja ne prelazi doze usporedive s dozom famotidina od 40 mg dvaput na dan.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Famotidin (jedna doza od 40 mg)/ ledipasvir (jedna doza od 90 mg) ^c / sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) ^{c, d} Famotidin primijenjen 12 sati prije lijeka 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) (Povećanje želučanog pH)	
<i>Inhibitori protonske pumpe</i>		
Omeprazol (20 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (jedna doza od 90 mg) ^c / sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) ^c Omeprazol primijenjen istovremeno s lijekom 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) (Povećanje želučanog pH)	Doze inhibitora protonske pumpe usporedive s dozom omeprazola od 20 mg mogu se primijeniti istovremeno s lijekom Harvoni. Inhibitori protonske pumpe ne smiju se uzeti prije lijeka Harvoni.
ANTIARITMICI		
Amiodaron	Učinci na koncentracije amiodarona, sofosbuvira i ledipasvira nisu poznati.	Istodobna primjena amiodarona s režimom koji sadrži sofosbuvir može dovesti do ozbiljne simptomatske bradikardije. Smije se koristiti samo ako nije dostupno niti jedno zamjensko liječenje. Preporučuje se pažljivo praćenje ako se ovaj lijek primjenjuje s lijekom Harvoni (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
Digoksin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Digoksin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibicija P-gp)	Istovremena primjena lijeka Harvoni s digoksinom može povećati koncentraciju digoksina. Potreban je oprez i preporučuje se nadzor terapijskih koncentracija digoksina kad se primjenjuje istovremeno s lijekom Harvoni.
ANTIKOAGULANSI		
Dabigatraneteksilat	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibicija P-gp)	Preporučuje se kliničko praćenje, u kojem se traže znakovi krvarenja i anemije, kada se dabigatraneteksilat primjenjuje istovremeno s lijekom Harvoni. Pomoću testova koagulacije mogu se prepoznati bolesnici s povećanim rizikom od krvarenja zbog povećane izloženosti dabigatranu.
Antagonisti vitamina K	Interakcija nije ispitana.	Preporučuje se pomno praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) uz sve antagoniste vitamina K zbog promjena u funkciji jetre tijekom liječenja lijekom Harvoni.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , C_{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
ANTI-KONVULZIVI		
Fenobarbital Fenitoin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Harvoni je kontraindiciran s fenobarbitalom i fenitoinom (vidjeti dio 4.3).
Karbamazepin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir <i>Opaženo:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (NA) (Indukcija P-gp)	Harvoni je kontraindiciran s karbamazepinom (vidjeti dio 4.3).
Okskarbazepin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Očekuje se da će istovremena primjena lijeka Harvoni s okskarbazepinom smanjiti koncentraciju ledipasvira i sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Harvoni. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , C_{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
ANTIMIKOBAKTERICI		
Rifampicin (600 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (jedna doza od 90 mg) ^d	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Opaženo:</i> Ledipasvir ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Indukcija P-gp)	Harvoni je kontraindiciran s rifampicinom (vidjeti dio 4.3).
Rifampicin (600 mg jedanput na dan)/ sofosbuvir (400 mg jedna doza) ^d	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Opaženo:</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	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir <i>Opaženo:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA) GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA) (Indukcija P-gp)	Harvoni je kontraindiciran s rifabutinom (vidjeti dio 4.3).
Rifapentin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Očekuje se da će istovremena primjena lijeka Harvoni s rifapentinom smanjiti koncentraciju ledipasvira i sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Harvoni. Ne preporučuje se njihova istovremena primjena.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
<i>SEDATIVI/HIPNOTICI</i>		
Midazolam (2,5 mg jedna doza)/ ledipasvir (90 mg jedna doza)	<i>Opaženo:</i> Midazolam ↔ C _{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Inhibicija CYP3A)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili midazolama.
Ledipasvir (90 mg jedanput na dan)	Midazolam ↔ C _{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (Indukcija CYP3A)	
	<i>Očekuje se:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	
<i>HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE</i>		
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovirdizoproksilfumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^{c/} sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^{c, d}	Efavirenz ↔ C _{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C _{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabin ↔ C _{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C _{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofovir ↑ C _{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C _{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasvir ↓ C _{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C _{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C _{min} 1,07 (1,02; 1,13)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili efavirena/ emtricitabina/ tenofovirdizoproksilfumarata.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovirdizoproksilfumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^{c, d}	Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirin ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovirdizoproksilfumarata.
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^{c, d}	Abakavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudin ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili abakavira/ lamivudina.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , C_{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI PROTEAZE HIV-A		
Atazanavir pojačan ritonavirom (300 mg/ 100 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^{c, d}	Atazanavir $\leftrightarrow C_{max}$ 1,07 (1,00; 1,15) $\leftrightarrow$ AUC 1,33 (1,25; 1,42) $\uparrow C_{min}$ 1,75 (1,58; 1,93) Ledipasvir $\uparrow C_{max}$ 1,98 (1,78; 2,20) $\uparrow$ AUC 2,13 (1,89; 2,40) $\uparrow C_{min}$ 2,36 (2,08; 2,67) Sofosbuvir $\leftrightarrow C_{max}$ 0,96 (0,88; 1,05) $\leftrightarrow$ AUC 1,08 (1,02; 1,15) GS-331007 $\leftrightarrow C_{max}$ 1,13 (1,08; 1,19) $\leftrightarrow$ AUC 1,23 (1,18; 1,29) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,28 (1,21; 1,36)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili atazanavira (pojačanog ritonavirom). Za kombinaciju tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir, molimo vidjeti niže.
Atazanavir pojačan ritonavirom (300 mg/ 100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/ tenofovir dizoproksilfumarat (200 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan)^c/ sofosbuvir (400 mg jedanput na dan)^{c, d} Primjenjuju se istovremeno^f	Atazanavir $\leftrightarrow C_{max}$ 1,07 (0,99; 1,14) $\leftrightarrow$ AUC 1,27 (1,18; 1,37) $\uparrow C_{min}$ 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavir $\leftrightarrow C_{max}$ 0,86 (0,79; 0,93) $\leftrightarrow$ AUC 0,97 (0,89; 1,05) $\uparrow C_{min}$ 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabin $\leftrightarrow C_{max}$ 0,98 (0,94; 1,02) $\leftrightarrow$ AUC 1,00 (0,97; 1,04) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,04 (0,96; 1,12) Tenofovir $\uparrow C_{max}$ 1,47 (1,37; 1,58) $\leftrightarrow$ AUC 1,35 (1,29; 1,42) $\uparrow C_{min}$ 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasvir $\uparrow C_{max}$ 1,68 (1,54; 1,84) $\uparrow$ AUC 1,96 (1,74; 2,21) $\uparrow C_{min}$ 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuvir $\leftrightarrow C_{max}$ 1,01 (0,88; 1,15) $\leftrightarrow$ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 $\leftrightarrow C_{max}$ 1,17 (1,12; 1,23) $\leftrightarrow$ AUC 1,31 (1,25; 1,36) $\uparrow C_{min}$ 1,42 (1,34; 1,49)	Kad se daje s tenofovir dizoproksilfumaratom koji se primjenjivao zajedno s atazanavirom/ritonavirom, Harvoni će povećati koncentraciju tenofovira. Sigurnost tenofovir dizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena. Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (vidjeti dio 4.4). Koncentracije atazanavira također su povišene, uz rizik od povišenja razine bilirubina/žutice. Taj je rizik još i veći ako se, kao dio liječenja HCV-a, primjenjuje ribavirin.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Darunavir pojačan ritonavirom (800 mg/ 100 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^d	Darunavir ↔ C _{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C _{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C _{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili darunavira (pojačanog ritonavirom). Za kombinaciju tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir, molimo vidjeti niže.
Darunavir pojačan ritonavirom (800 mg/ 100 mg jedanput na dan)/ sofosbuvir (400 mg jedanput na dan)	Darunavir ↔ C _{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
Darunavir pojačan ritonavirom (800 mg/ 100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/ tenofovirdizoproksilfumarat (200 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^{c/} sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^{c, d} Primjenjuju se istovremeno ^f	Darunavir ↔ C _{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C _{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavir ↔ C _{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C _{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabin ↔ C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C _{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofovir ↑ C _{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C _{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C _{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↔ C _{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C _{min} 1,26 (1,20; 1,32)	Kad se daje s darunavirom/ritonavirom koji se primjenjivao zajedno s tenofovirdizoproksilfumaratom, Harvoni će povećati koncentraciju tenofovira. Sigurnost tenofovirdizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena. Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C_{max} , C_{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Lopinavir pojačan ritonavirom + emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Kad se daje s lopinavirom/ritonavirom koji se primjenjivao zajedno s tenofovirdizoproksilfumaratom, očekuje se da će Harvoni povećati koncentraciju tenofovira. Sigurnost tenofovirdizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena. Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (vidjeti dio 4.4).
Tipranavir pojačan ritonavirom	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Očekuje se da će istovremena primjena lijeka Harvoni s tipranavirom (pojačanim ritonavirom) smanjiti koncentraciju ledipasvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Harvoni. Ne preporučuje se njihova istovremena primjena.
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI INTEGRAZE		
Raltegravir (400 mg dvaput na dan)/ledipasvir (90 mg jedanput 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)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili raltegravira.
Raltegravir (400 mg dvaput na dan)/sofosbuvir (400 mg jedanput 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)	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovirdizoproksilfumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^c	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir <i>Opazeno:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)	Kad se daje s elvitegravirom/kobicistatom/emtricitabinom/tenofovirdizoproksilfumaratom, očekuje se da će Harvoni povećati koncentraciju tenofovira. Sigurnost tenofovirdizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena. Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (vidjeti dio 4.4).
Dolutegravir	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Nije potrebna prilagodba doze.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Harvoni je kontraindiciran s gospinom travom (vidjeti dio 4.3).
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (Inhibicija prijenosnika lijekova OATP i BCRP)	Istodobna primjena lijeka Harvoni s rosuvastatinom može značajno povećati koncentraciju rosuvastatina (AUC povećana nekoliko puta), što je povezano s povećanim rizikom od miopatije, uključujući rhabdomiolizu. Istovremena primjena lijeka Harvoni s rosuvastatinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Istodobna primjena lijeka Harvoni s pravastatinom može značajno povećati koncentraciju pravastatina, što je povezano s povećanim rizikom od miopatije. U ovih se bolesnika preporučuje klinička i biokemijska kontrola i može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Drugi statini	Očekuje se: ↑ statini	Ne mogu se isključiti interakcije s drugim inhibitorima reduktaze HMG-CoA. Kad se primjenjuju istovremeno s lijekom Harvoni, potrebno je razmotriti sniženu dozu statina i provoditi pažljivo praćenje zbog nuspojava statina (vidjeti dio 4.4).
OPIOIDNI ANALGETICI		
Metadon	Interakcija nije ispitana. Očekuje se: ↔ Ledipasvir	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili metadona.
Metadon (terapija održavanja metadonom [30 do 130 mg na dan])/ sofosbuvir (400 mg jedanput 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	Interakcija nije ispitana. Očekuje se: ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili ciklosporina na početku njihove istodobne primjene. Međutim, kasnije je opravdano pažljivo praćenje i eventualna prilagodba doze ciklosporina.
Ciklosporin (jedna doza od 600 mg)/ sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) ^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)	
Takrolimus	Interakcija nije ispitana. Očekuje se: ↔ Ledipasvir	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili takrolimusa na početku njihove istodobne primjene. Međutim, kasnije je opravdano pažljivo praćenje i eventualna prilagodba doze takrolimusa.
Takrolimus (jedna doza od 5 mg)/ sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) ^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)	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg jedanput 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)	Nije potrebna prilagodba doze oralnih kontraceptiva.
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg jedanput 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. Srednja vrijednost omjera (90 % CI) farmakokinetike lijekova istovremeno primijenjenih s jednim ispitivanim lijekom ili u kombinaciji s oba ispitivana lijeka. Bez učinka = 1,00.
- b. Sva ispitivanja interakcija provedena su u zdravih dobrovoljaca.
- c. Primijenjen kao Harvoni.
- d. Raspon u kojem nema farmakokinetičkih interakcija je od 70 % do 143 %.
- e. Ovo su lijekovi iz iste klase za koje se mogu predvidjeti slične interakcije.
- f. Primjena atazanavira/ritonavira + emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarata ili darunavira/ritonavira + emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarata i lijeka Harvoni u vremenskom razmaku (od 12 sati) dala je slične rezultate.
- g. Ispitivanje je provedeno u prisutnosti druga dva direktno djelujuća antivirusna lijeka.
- h. Granica bioekvivalencija/ekvivalencije od 80 % do 125 %.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Kad se Harvoni primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, potreban je krajnji oprez kako bi se izbjegla trudnoća u bolesnica i partnerica muških bolesnika. Značajni teratogeni i/ili embriocidni učinci pokazani su u svih životinjskih vrsta izloženih ribavirinu. Žene reproduktivne dobi ili njihovi partneri moraju koristiti učinkoviti oblik kontracepcije tijekom liječenja i u razdoblju nakon završetka liječenja kako je preporučeno u sažetku opisa svojstava lijeka za ribavirin. Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin zbog dodatnih informacija.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ledipasvira, sofosbuvira ili lijeka Harvoni u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan štetan učinak na reprodukciju. Nisu opaženi značajni učinci ledipasvira ili sofosbuvira na fetalni razvoj u štakora i kunića. Međutim, nije bilo moguće u potpunosti procijeniti granice izloženosti sofosbuviru koje se postižu kod štakora u odnosu na izloženost u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Harvoni tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ledipasvir ili sofosbuvir i njihovi metaboliti u majčino mlijeko.

Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se ledipasvir i metaboliti sofosbuvira izlučuju u mlijeku (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Stoga se Harvoni ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju lijeka Harvoni na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke ledipasvira ili sofosbuvira na plodnost.

Ako se ribavirin primjenjuje istovremeno s lijekom Harvoni, vrijede kontraindikacije za primjenu ribavirina tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti također sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Harvoni (primijenjen sam ili u kombinaciji s ribavirinom) ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike treba upozoriti da je umor bio češći u bolesnika liječenih ledipasvirom/sofosbuvikom nego placebom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila u odraslih

Procjena sigurnosti lijeka Harvoni uglavnom se temeljila na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze 3 bez kontrolne skupine u kojima je 1952 bolesnika primalo Harvoni tijekom 8, 12 ili 24 tjedna (uključujući i 872 bolesnika koji su primali Harvoni u kombinaciji s ribavirinom).

Udio bolesnika u kojih je liječenje trajno prekinuto zbog štetnih događaja iznosio je 0 %, < 1 % odnosno 1 % kod bolesnika koji su primali ledipasvir/sofosbuvir tijekom 8, 12 odnosno 24 tjedna; te < 1 %, 0 %, odnosno 2 % kod bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju ledipasvirom/sofosbuvikom + ribavirin tijekom 8, 12 odnosno 24 tjedna.

U kliničkim su ispitivanjima, umor i glavobolja bili su češći u bolesnika liječenih ledipasvirom/sofosbuvikom nego placebom. Kad se ledipasvir/sofosbuvir ispitivao s ribavirinom, najčešće nuspojave kombinirane terapije ledipasvira/sofosbuvira + ribavirin bile su sukladne poznatom sigurnosnom profilu kod liječenja ribavirinom, bez povećanja učestalosti ili težine očekivanih nuspojava.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave utvrđene su za Harvoni (tablica 7). Nuspojave su navedene niže prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 7: Nuspojave utvrđene uz Harvoni

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Vrlo često	glavobolja
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
Često	osip
Nepoznato	angioedem
<i>Opći poremećaji</i>	
Vrlo često	umor

Odrasli s dekompenziranom cirozom i/ili koji čekaju transplantaciju jetre ili poslije transplantacije jetre

Sigurnosni profil ledipasvira/sofosbuvira s ribavirinom tijekom 12 ili 24 tjedna u odraslih s dekompenziranom bolešću jetre i/ili onih poslije transplantacije jetre bio je procijenjen u dva otvorena ispitivanja (SOLAR-1 i SOLAR-2). U bolesnika s dekompenziranom cirozom i/ili onih poslije transplantacije jetre i koji su primali ledipasvir/sofosbuvir s ribavirinom, nisu otkrivene nove nuspojave. Iako su se štetni događaji, uključujući ozbiljne štetne događaje, češće javljali u ovom ispitivanju nego u ispitivanjima iz kojih su bili isključeni dekompenzirani bolesnici i/ili bolesnici poslije transplantacije jetre, opaženi štetni događaji bili su očekivani kao kliničke posljedice uznapredovale bolesti jetre i/ili transplantacije ili su bile u skladu s poznatim sigurnosnim profilom ribavirina (vidjeti dio 5.1 za detalje ovog ispitivanja).

Tijekom liječenja, hemoglobin se snizio na < 10 g/dl u 39 % odnosno na < 8,5 g/dl u 13 % bolesnika liječenih ledipasvirom/sofosbuvirom s ribavirinom. Primjena ribavirina bila je obustavljena u 15 % bolesnika.

U 7 % bolesnika kojima je transplantirana jetra, primjena imunosupresivnih lijekova bila je modificirana.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Kombinacija ledipasvira/sofosbuvira primjenjivala se tijekom 12 tjedana u 18 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1 i s teškim oštećenjem bubrega u otvorenom ispitivanju (ispitivanje 0154). U tom ograničenom skupu kliničkih sigurnosnih podataka, stopa štetnih događaja nije bila očito viša od one kakva se očekuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Sigurnost lijeka Harvoni procijenjena je u 12-tjednom nekontroliranom ispitivanju koje je obuhvatilo 95 bolesnika s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu (ispitivanje 4063). U takvim okolnostima, izloženost metabolitu sofosbuvira GS-331007 povećana je 20 puta i premašuje razine pri kojima su nuspojave opažene u pretkliničkim ispitivanjima. U tom ograničenom skupu kliničkih sigurnosnih podataka, stopa štetnih događaja i smrti nije bila očito viša od one kakva se očekuje u bolesnika s ESRD-om.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Harvoni u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 i više godina temelje se na podacima iz otvorenog kliničkog ispitivanja faze 2 (ispitivanje 1116), u koje je bilo uključeno 226 bolesnika liječenih ledipasvirom/sofosbuvirom 12 tjedana ili 24 tjedna ili ledipasvirom/sofosbuvirom plus ribavirinom 24 tjedna. Opažene nuspojave bile su sukladne onima opaženima u kliničkim ispitivanjima ledipasvira/sofosbuvira u odraslih (vidjeti tablicu 7).

Opis odabranih nuspojava

Srčane aritmije

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka uočeni su kada je Harvoni korišten s amiodaronom i/ili drugim lijekovima koji snižavaju srčanu frekvenciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Poremećaji kože

Nepoznata učestalost: Stevens-Johnsonov sindrom

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Najviše zabilježene doze bile su 120 mg ledipasvira dvaput na dan tijekom 10 dana i jedna doza sofosbuvira od 1200 mg. U tim ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima nije bilo nepovoljnih učinaka opaženih pri ovim razinama doze, a nuspojave su imale sličnu učestalost i težinu kao i one zabilježene u skupinama koje su primale placebo. Učinci viših doza nisu poznati.

Nije dostupan specifični antidot za predoziranje lijekom Harvoni. U slučaju predoziranja, bolesnik se mora nadzirati zbog znakova toksičnosti. Liječenje predoziranja lijekom Harvoni sastoji se od općih potpornih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova kao i promatranje kliničkog stanja bolesnika. Hemodijaliza najvjerojatnije neće dovesti do značajnog uklanjanja ledipasvira, jer je ledipasvir u visokom postotku vezan za proteine plazme. Hemodijalizom se može učinkovito odstraniti glavni cirkulirajući metabolit sofosbuvira, GS-331007, uz omjer ekstrakcije od 53 %.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirolici koji djeluju direktno; ATK oznaka: J05AP51

Mehanizam djelovanja

Ledipasvir je inhibitor HCV-a usmjeren na protein HCV NS5A, koji je neophodan kako za replikaciju RNK, tako i za sklapanje viriona HCV-a. Biokemijska potvrda inhibicije NS5A ledipasvirom trenutno nije moguća, jer NS5A nema enzimsku funkciju. *In vitro* ispitivanja selekcije rezistencije i ukrižene rezistencije pokazuju da je ledipasvir po načinu djelovanja usmjeren na NS5A.

Sofosbuvir je pan-genotipski inhibitor HCV NS5B RNK-ovisne RNK polimeraze, koja je neophodna za umnažanje virusa. Sofosbuvir je nukleotidni predlijek iz kojeg unutarstaničnim metabolizmom nastaje farmakološki djelatni uridinu analogni trifosfat (GS-461203), koji se može ugraditi u RNK HCV-a pomoću NS5B polimeraze i djelovati kao terminator lanca. GS-461203 (djelatni metabolit sofosbuvira) nije inhibitor ni ljudskih DNK- i RNK-polimeraza niti je inhibitor mitohondrijske RNK-polimeraze.

Antivirusno djelovanje

Vrijednosti EC₅₀ ledipasvira i sofosbuvira protiv replikona pune duljine ili kimeričkih replikona koji kodiraju sekvence NS5A i NS5B iz kliničkih izolata navedene su u tablici 8. Prisutnost 40 % ljudskog seruma nije imala učinka na anti-HCV djelovanje sofosbuvira, ali je smanjila anti-HCV djelovanje ledipasvira 12 puta protiv replikona genotipa 1a HCV-a.

Tablica 8: Djelovanje ledipasvira i sofosbuvira protiv kimeričkih replikona

Genotip replikona	Djelovanje ledipasvira (EC ₅₀ , nM)		Djelovanje sofosbuvira (EC ₅₀ , nM)	
	Stabilni replikoni	NS5A prolazni replikoni Medijan (raspon) ^a	Stabilni replikoni	NS5B prolazni replikoni Medijan (raspon) ^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 6c	264 ^b	-	-	-

a. Prolazni replikoni koji nose NS5A ili NS5B iz izolata bolesnika.

b. Za ispitivanje ledipasvira bili su uporabljeni kimerički replikoni koji nose NS5A gene iz genotipova 2b, 5a, 6a i 6e, dok su za ispitivanje sofosbuvira bili uporabljeni kimerički replikoni koji nose NS5B gene iz genotipova 2b, 5a ili 6a.

Rezistencija

U staničnoj kulturi

Replikoni HCV-a sa smanjenom osjetljivošću na ledipasvir odabrani su u staničnoj kulturi za genotip 1a i 1b. Smanjena osjetljivost na ledipasvir bila je povezana s primarnom NS5A supstitucijom Y93H u oba genotipa i 1a i 1b. Uz to, izazvana je Q30E supstitucija u replikonima genotipa 1a.

Ciljana mutageneza NS5A RAV-ova pokazala je da su supstitucije koje nose promjenu osjetljivosti > 100 i ≤ 1000 puta na ledipasvir Q30H/R, L31I/M/V, P32L i Y93T u genotipu 1a te P58D i Y93S u genotipu 1b; a supstitucije koje nose promjenu > 1000 puta su M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S u genotipu 1a i A92K i Y93H u genotipu 1b.

Replikoni HCV-a sa smanjenom osjetljivošću na sofosbuvir odabrani su u staničnoj kulturi za više genotipova uključujući 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a i 6a. Smanjena osjetljivost na sofosbuvir bila je povezana s primarnom S282T supstitucijom u NS5B u svim ispitanim genotipovima replikona. Ciljana mutageneza u vidu supstitucije S282T u replikonima 8 genotipova dovela je do 2 do 18 puta smanjene osjetljivosti na sofosbuvir i smanjila je kapacitet umnažanja virusa za 89 % do 99 % u usporedbi s odgovarajućim divljim tipom.

U kliničkim ispitivanjima – odrasli, genotip 1

U analizi objedinjenih podataka bolesnika koji su primali ledipasvir/sofosbuvir u ispitivanjima faze 3 (ION-3, ION-1 i ION-2), 37 bolesnika (29 s genotipom 1a i 8 s genotipom 1b) zadovoljilo je mjerila za analizu rezistencije zbog virološkog neuspjeha ili ranog prekida primjene lijeka tijekom ispitivanja i imalo je HCV RNK > 1000 IU/ml. Podaci detaljnog sekvenciranja za NS5A i NS5B (granična vrijednost testa od 1 %) nakon početka ispitivanja bili su dostupni za 37/37 odnosno 36/37 bolesnika.

Varijante NS5A povezane s rezistencijom (engl. *resistance-associated variants*, RAV) opažene su u izolatima nakon početka ispitivanja kod 29/37 bolesnika (22/29 s genotipom 1a i 7/8 s genotipom 1b) koji nisu postigli održani virološki odgovor (SVR). Od 29 bolesnika s genotipom 1a koji su zadovoljili mjerila za provjeru rezistencije, 22/29 (76 %) bolesnika nosilo je jednu ili više NS5A RAV na položajima K24, M28, Q30, L31, S38 i Y93 u vrijeme virološkog neuspjeha, dok se u preostalih 7/29 bolesnika nije otkrila niti jedna NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha. Najčešće varijante bile su Q30R, Y93H i L31M. Od 8 bolesnika s genotipom 1b koji su zadovoljili mjerila za provjeru rezistencije, 7/8 (88 %) nosilo je jednu ili više NS5A RAV na položajima L31 i Y93 u vrijeme virološkog neuspjeha, dok 1/8 bolesnika nije imao NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha. Najčešća varijanta bila je Y93H. Od 8 bolesnika koji nisu imali NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha, 7 bolesnika primalo je liječenje tijekom 8 tjedana (n = 3 ledipasvirom/sofosbuvirirom; n = 4 ledipasvirom/sofosbuvirirom + ribavirinom), a 1 je bolesnik primao ledipasvir/sofosbuvir tijekom

12 tjedana. U fenotipskim analizama, izolati nakon početka ispitivanja kod bolesnika koji su nosili NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha pokazali su 20 do najmanje 243 puta (najviša ispitana doza) smanjenu osjetljivost na ledipasvir. Ciljana mutageneza u vidu supstitucije Y93H u oba genotipa 1a i 1b, kao i Q30R i L31M supstitucija u genotipu 1a, dovela je do jako smanjene osjetljivosti na ledipasvir (promjena u EC₅₀ u rasponu od 544 do 1677 puta).

Među bolesnicima s kompenziranom bolešću jetre poslije transplantacije ili onima s dekompenziranom bolešću jetre prije ili poslije transplantacije (ispitivanja SOLAR-1 i SOLAR-2), relaps je bio povezan s otkrivanjem jednog ili više sljedećih NS5A RAV-ova: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D i Y93H/C u 12/14 bolesnika s genotipom 1a, te L31M, Y93H/N u 6/6 bolesnika s genotipom 1b.

NS5B supstitucija E237G otkrivena je u 3 bolesnika (1 s genotipom 1b i 2 s genotipom 1a) u ispitivanjima faze 3 (ION-3, ION-1 i ION-2) i 3 bolesnika s infekcijom genotipom 1a u ispitivanjima SOLAR-1 i SOLAR-2 u vrijeme relapsa. U testu replikona genotipa 1a, supstitucija E237G pokazala je smanjenje osjetljivosti na sofosbuvir za 1,3 puta. Klinička značajnost ove supstitucije trenutačno nije poznata.

Supstitucija S282T povezana s rezistencijom na sofosbuvir u NS5B nije bila otkrivena ni u jednom izolatu kod virološkog neuspjeha u ispitivanjima faze 3. Međutim, bila je otkrivena supstitucija NS5B S282T u kombinaciji s NS5A supstitucijama L31M, Y93H i Q30L u jednog bolesnika u vrijeme virološkog neuspjeha nakon 8 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom u jednom ispitivanju faze 2 (LONESTAR). Taj je bolesnik poslije bio liječen ledipasvirom/sofosbuvikom + ribavirinom tijekom 24 tjedna i postigao je SVR nakon ponovnog liječenja.

U ispitivanju SIRIUS (vidjeti niže „Klinička djelotvornost i sigurnost“), 5 bolesnika zaraženih genotipom 1 imalo je relaps nakon liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom ili bez njega. U relapsu su u 5/5 bolesnika opaženi NS5A RAV-ovi (za genotip 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] i Q30R [n = 1]; za genotip 1b: Y93H [n = 3]).

U kliničkim ispitivanjima – odrasli, genotip 2, 3, 4, 5 i 6

NS5A RAV-ovi: Niti jedan bolesnik zaražen genotipom 2 nije imao relaps u kliničkom ispitivanju te stoga nema podataka o NS5A RAV-ovima u vrijeme virološkog neuspjeha.

U bolesnika zaraženih genotipom 3 u kojih je došlo do virološkog neuspjeha, razvoj NS5A RAV-ova (uključujući obogaćenje RAV-ova prisutno na početku) obično nije bio otkriven u vrijeme virološkog neuspjeha (n=17).

Kod infekcije genotipom 4, 5 i 6, procijenjen je samo mali broj bolesnika (ukupno 5 bolesnika kod kojih je došlo do virološkog neuspjeha). NS5A supstitucija Y93C pojavila se u HCV-u kod 1 bolesnika (genotip 4), dok su NS5A RAV-ovi prisutni na početku bili opaženi u vrijeme neuspjeha u svih bolesnika. U ispitivanju SOLAR-2 jedan bolesnik s genotipom 4d razvio je NS5B supstituciju E237G u vrijeme relapsa. Klinička značajnost ove supstitucije trenutačno nije poznata.

NS5B RAV-ovi: NS5B supstitucija S282T pojavila se u HCV-u kod 1/17 neuspjeha kod genotipa 3 te u HCV-u kod 1/3 neuspjeha kod genotipa 4, 1/1 neuspjeha kod genotipa 5 i 1/1 neuspjeha kod genotipa 6.

Utjecaj početnih varijanti HCV-a povezanih s rezistencijom na ishod liječenja

Odrasli - genotip 1

Provedene su analize da se istraži povezanost između početnih NS5A RAV koje su postojale od ranije i ishoda liječenja. U analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3, 16 % bolesnika imalo je početne NS5A RAV utvrđene populacijskim ili detaljnim sekvencioniranjem bez obzira na podtip. Početni NS5A RAV bili su više zastupljeni u bolesnika koji su u ispitivanjima faze 3 imali relaps (vidjeti dio „Klinička djelotvornost i sigurnost“).

Nakon 12 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom (bez ribavirina) prethodno liječenih bolesnika (skupina 1 u ispitivanju ION-2), 4/4 bolesnika s početnim NS5A RAV-ovima koji nose promjenu u osjetljivosti na ledipasvir ≤ 100 puta postiglo je SVR. U istoj terapijskoj skupini, bolesnici s početnim NS5A RAV-ovima koji su nosili promjenu > 100 puta, relaps je nastupio u 4/13 (31 %) u usporedbi s 3/95 (3 %) u onih bez ikakvih početnih RAV ili RAV koji nose promjenu ≤ 100 puta.

Nakon 12 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom prethodno liječenih bolesnika s kompenziranom cirozom (SIRIUS, n = 77), 8/8 bolesnika s početnim NS5A RAV-ovima koji nose smanjenu osjetljivost na ledipasvir za > 100 puta postiglo je SVR12.

Među bolesnicima s kompenziranom bolešću jetre poslije transplantacije (ispitivanja SOLAR-1 i SOLAR-2) nije bilo relapsa u bolesnika s početnim NS5A RAV-ovima (n = 23) nakon 12 tjedana liječenja kombinacijom ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin. Među bolesnicima s dekompenziranom bolešću jetre (prije i poslije transplantacije), 4/16 (25 %) bolesnika s NS5A RAV-ovima koji nose rezistenciju > 100 puta imalo je relaps nakon 12 tjedana liječenja kombinacijom ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, u usporedbi sa 7/120 (6 %) onih bez ikakvih početnih NS5A RAV-ova ili RAV-ova koji nose promjenu ≤ 100 puta.

Skupinu NS5A RAV-ova koji su nosili povećanje > 100 puta i koji su bili opaženi u bolesnika činile su sljedeće supstitucije u genotipu 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) ili u genotipu 1b (Y93H). Udio takvih početnih NS5A RAV-ova koji se vidio pomoću detaljnog sekvencioniranja kretao se od vrlo malog (granična vrijednost testa = 1 %) do velikog (veći dio populacije plazme).

Supstitucija S282T povezana s rezistencijom na sofosbuvir nije bila otkrivena populacijskim ili detaljnim sekvencioniranjem u početnoj NS5B sekvenci ni u jednog bolesnika u ispitivanjima faze 3. SVR je postignut u sva 24 bolesnika (n = 20 s L159F+C316N; n = 1 s L159F; i n = 3 s N142T) koji su na početku imali varijante povezane s rezistencijom na NS5B nukleozidne inhibitore.

Odrasli - genotip 2, 3, 4, 5 i 6

Zbog ograničene veličine ispitivanja, utjecaj početnih NS5A RAV-ova na ishod liječenja bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 2, 3, 4, 5 ili 6 nije u potpunosti procijenjen. Nisu bile opažene velike razlike u ishodima ovisno o prisutnosti ili odsutnosti početnih NS5A RAV-ova.

Pedijatrijski bolesnici

Prisutnost NS5A i/ili NS5B RAV-ova prije liječenja nije utjecala na ishod liječenja jer su svi ispitanici s RAV-ovima prije liječenja postigli SVR12 i SVR24. Jedan osmogodišnji ispitanik s HCV-om genotipa 1a nije uspio postići SVR12 i nije imao RAV-ove za NS5A ili NS5B nukleozidne inhibitore na početku, a imao je NS5A RAV Y93H prilikom relapsa.

Ukrižena rezistencija

Ledipasvir je bio potpuno djelatan protiv supstitucije S282T u NS5B povezane s rezistencijom na sofosbuvir, dok su sve supstitucije u NS5A povezane s rezistencijom na ledipasvir bile potpuno osjetljive na sofosbuvir. I sofosbuvir i ledipasvir su bili potpuno djelatni protiv supstitucija povezanih s rezistencijom na druge direktno djelujuće antivirusne lijekove i različitim mehanizmom djelovanja, kao što su NS5B nenukleozidni inhibitori i NS3 inhibitori proteaze. Supstitucije NS5A koje nose rezistenciju na ledipasvir mogu smanjiti antivirusno djelovanje drugih inhibitora NS5A.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] bila je procijenjena u tri otvorena ispitivanja faze 3 s podacima dostupnima za ukupno 1950 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1. Tri ispitivanja faze 3 uključivala su jedno ispitivanje provedeno u bolesnika bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni (ION-3); jedno ispitivanje u bolesnika s cirozom i bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni (ION-1); i jedno ispitivanje u bolesnika s cirozom i bez ciroze u kojih je prethodna terapija

režimom na temelju interferona bila neuspješna, uključujući režime koji su sadržavali inhibitor proteaze HCV-a (ION-2). Bolesnici u tim ispitivanjima imali su kompenziranu bolest jetre. Sva tri ispitivanja faze 3 procjenjivala su djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira s ribavirinom ili bez njega.

Trajanje liječenja bilo je fiksno u svakom ispitivanju. Vrijednosti HCV RNK u serumu tijekom kliničkih ispitivanja bile su mjerene pomoću testa COBAS TaqMan HCV (verzija 2.0), koji se koristi sa sustavom High Pure System. Ovaj je test imao donju granicu kvantifikacije (LLOQ) od 25 IU/ml. SVR bio je primarni ishod prema kojem se određivala stopa izlječenja HCV-a, koje se definiralo kao HCV RNK manji od LLOQ 12 tjedana nakon završetka liječenja.

Odrasli bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni – ION-3 (ispitivanje 0108) - genotip 1

U ispitivanju ION-3 procjenjivalo se 8 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom ili bez njega te 12 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, bez ciroze, koji prethodno nisu bili liječeni. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od tri terapijske skupine i stratificirani prema genotipu HCV-a (1a naspram 1b).

Tablica 9: Demografske i početne značajke u ispitivanju ION-3

Raspodjela bolesnika	LDV/SOF 8 tjedana (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 tjedana (n = 216)	LDV/SOF 12 tjedana (n = 216)	UKUPNO (n = 647)
Dob (godine): medijan (raspon)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Muški spol	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Rasa: Crnci/ Afroamerikanci	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Bijelci	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotip 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
IL28CC genotip	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Metavir rezultat određen FibroTestom^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)
Ne može se protumačiti	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. U jednog bolesnika u terapijskoj skupini liječenoj 8 tjedana LDV/SOF-om nije bila potvrđena podvrsta genotipa 1.

b. Rezultati FibroTesta koji nisu nedostajali bili su mapirani na Metavir-rezultate prema sljedećem: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tablica 10: Stope odgovora u ispitivanju ION-3

	LDV/SOF 8 tjedana (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 tjedana (n = 216)	LDV/SOF 12 tjedana (n = 216)
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Ishod u bolesnika bez SVR</i>			
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/215	0/216	0/216
Relaps ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Ostalo ^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. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

b. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).

Osmotjedno liječenje ledipasvirom/sofosbuvikom bez ribavirina nije bilo lošije od osmotjednog liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom (terapijska razlika 0,9 %; 95 % interval pouzdanosti: -3,9 % do 5,7 %) i 12-tjednog liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom (terapijska razlika -2,3 %; 97,5 % interval pouzdanosti: -7,2 % do 3,6 %). Među bolesnicima s početnim HCV RNK < 6 milijuna IU/ml, SVR je bio 97 % (119/123) uz osmotjedno liječenje ledipasvirom/sofosbuvikom i 96 % (126/131) uz 12-tjedno liječenje ledipasvirom/sofosbuvikom.

Tablica 11: Stope relapsa prema početnim značajkama u ispitivanju ION-3, populacija s virološkim neuspjehom*

	LDV/SOF 8 tjedana (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 tjedana (n = 210)	LDV/SOF 12 tjedana (n = 211)
<i>Spol</i>			
muški	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>Početni HCV RNK^a</i>			
HCV RNK < 6 milijuna IU/ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV RNK > 6 milijuna IU/ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Bolesnici izgubljeni iz praćenja ili koji su povukli pristanak bili su isključeni.

a. Vrijednosti HCV RNK bile su utvrđene pomoću testa Roche TaqMan; HCV RNK bolesnika može se razlikovati od posjeta do posjeta.

Odrasli s cirozom ili bez nje koji prethodno nisu bili liječeni – ION-1 (ispitivanje 0102) - genotip 1
Ispitivanje ION-1 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje kojim se procijenilo 12 i 24 tjedna liječenja ledipasvirom/sofosbuvirirom s ribavirinom ili bez njega u 865 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, uključujući one s cirozom (randomizirani u omjeru 1:1:1:1), koji prethodno nisu bili liječeni. Randomizacija je bila stratificirana prema prisutnosti ili odsutnosti ciroze i genotipu HCV-a (1a naspram 1b).

Tablica 12: Demografske i početne značajke u ispitivanju ION-1

Raspodjela bolesnika	LDV/SOF 12 tjedana (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 tjedana (n = 217)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 tjedna (n = 217)	UKUPNO (n = 865)
Dob (godine): medijan (raspon)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Muški spol	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Rasa: Crnci/ Afroamerikanci	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Bijelci	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>Metavir rezultat određen FibroTestom^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)
Ne može se protumačiti	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. U dva bolesnika u terapijskoj skupini liječenoj 12 tjedana LDV/SOF-om, jednog bolesnika u skupini liječenoj 12 tjedana LDV/SOF + RBV-om, dva bolesnika u terapijskoj skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF-om i dva bolesnika u terapijskoj skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF+RBV-om nije bila potvrđena podvrsta genotipa 1.

b. Rezultati FibroTesta koji nisu nedostajali bili su mapirani na Metavir-rezultate prema sljedećem: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tablica 13: Stope odgovora u ispitivanju ION-1

	LDV/SOF 12 tjedana (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 tjedana (n = 217)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 tjedna (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Ishod u bolesnika bez SVR</i>				
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/213 ^a	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Relaps ^b	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Ostalo ^c	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>Stope SVR-a u odabranim podskupinama</i>				
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	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. Jedan je bolesnik bio isključen iz terapijske skupine liječene 12 tjedana LDV/SOF-om i jedan je bolesnik bio isključen iz terapijske skupine liječene 24 tjedna LDV/SOF+RBV jer su imali CHC uzrokovan genotipom 4.
- b. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.
- c. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).
- d. Bolesnici bez podatka o statusu ciroze bili su isključeni iz analize ove podskupine.

Prethodno liječeni odrasli s cirozom ili bez nje – ION-2 (ispitivanje 0109) - genotip 1

ION-2 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje kojim se procijenilo 12 i 24 tjedna liječenja ledipasvirom/sofosbuvirom s ribavirinom ili bez njega u bolesnika (randomiziranih u omjeru 1:1:1:1) s cirozom ili bez nje zaraženih HCV-om genotipa 1 u kojih je prethodna terapija režimom na temelju interferona bila neuspješna, uključujući režime koji su sadržavali inhibitor proteaze HCV-a. Randomizacija je bila stratificirana prema prisutnosti ili odsutnosti ciroze, genotipu HCV-a (1a naspram 1b) i odgovoru na prethodnu terapiju HCV-a (relaps/proboj naspram bez odgovora).

Tablica 14: Demografske i početne značajke u ispitivanju ION-2

Raspodjela bolesnika	LDV/SOF 12 tjedana (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 tjedana (n = 111)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 tjedna (n = 111)	UKUPNO (n = 440)
Dob (godine): medijan (raspon)	56 (24-67)	57(27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Muški spol	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Rasa: Crnci/ Afroamerikan ci	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Bijelci	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotip 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Prethodna terapija HCV-a</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
Inhibitor proteaze HCV-a + 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>Metavir rezultat određen FibroTestom^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)
Ne može se protumačiti	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

- a. Prethodno liječenje režimom na temelju nepegiliranog interferona bilo je neuspješno u jednog bolesnika u terapijskoj skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF-om i jednog bolesnika u skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF+RBV-om.
- b. Rezultati FibroTesta koji nisu nedostajali bili su mapirani na Metavir-rezultate prema sljedećem: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tablica 15: Stope odgovora u ispitivanju ION-2

	LDV/SOF 12 tjedana (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 tjedana (n = 111)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 tjedna (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Ishod u bolesnika bez SVR</i>				
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Relaps ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Ostalo ^b	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
<i>Stope SVR-a u odabranim podskupinama</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>Prethodna terapija HCV-a</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
Inhibitor proteaze HCV- a + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

- a. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RНК < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.
- b. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).
- c. Bolesnici bez podatka o statusu ciroze bili su isključeni iz analize ove podskupine.
- d. Metavir-rezultat = 4 ili rezultat po Ishaku ≥ 5 na biopsiji jetre ili rezultat FibroTesta > 0,75 i (APRI) > 2.

Tablica 16 prikazuje stope relapsa kod 12-tjednih režima (s ribavirinom ili bez njega) za odabrane podskupine (vidjeti također prethodni dio „Utjecaj početnih varijanti HCV-a povezanih s

rezistencijom na ishod liječenja“). Bolesnici bez ciroze imali su relaps samo u prisutnosti početnih NS5A RAV i tijekom terapije ledipasvirom/sofosbuvikom bez ribavirina. Bolesnici s cirozom imali su relaps uz oba režima te i u prisutnosti i odsutnosti početnih NS5A RAV.

Tablica 16: Stope relapsa u odabranim podskupinama u ispitivanju ION-2

	LDV/SOF 12 tjedana (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 tjedana (n = 111)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 tjedna (n = 111)
Broj bolesnika s odgovorom na kraju liječenja	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>Prisutnost početnih supstitucija u NS5A povezanih s rezistencijom^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. Ova 4 bolesnika bez ciroze s relapsom imala su početne polimorfizme NS5A povezane s rezistencijom.

b. Bolesnici bez podatka o statusu ciroze bili su isključeni iz analize ove podskupine.

c. Analiza (detaљnim sekvencioniranjem) je uključila polimorfizme NS5A povezane s rezistencijom koji su nosili > 2,5 puta veću promjenu u EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T i Y93C/F/H/N/S za infekciju HCV-om genotipa 1a i L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K i Y93C/H/N/S za infekciju HCV-om genotipa 1b).

d. 3/3 bolesnika imalo je cirozu.

e. 0/4 bolesnika imalo je cirozu.

f. Za jednog bolesnika u kojeg je virusno opterećenje postiglo < LLOQ na kraju liječenja nedostajali su početni podaci za NS5A i on je bio isključen iz analize.

Prethodno liječeni odrasli bolesnici s cirozom – SIRIUS – genotip 1

Ispitivanje SIRIUS uključilo je bolesnike s kompenziranom cirozom u kojih je prvo bila neuspješna terapija pegiliranim interferonom (PEG-IFN) + ribavirinom, a zatim je bio neuspješan režim koji se sastojao od pegiliranog interferona + ribavirina + inhibitora proteaze NS3/4A. Ciroza je bila definirana na temelju biopsije, Fibroscana (> 12,5 kPa) ili FibroTesta > 0,75 i indeksa omjera AST-a i trombocita (APRI) > 2.

U tom se ispitivanju (dvostruko slijepom i placebom kontroliranom) procijenilo liječenje ledipasvirom/sofosbuvikom (s placebom umjesto ribavirina) u trajanju od 24 tjedna naspram liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom u trajanju od 12 tjedana. Bolesnici u ovoj drugoj terapijskoj skupini primali su placebo (umjesto ledipasvira/sofosbuvira i ribavirina) tijekom prvih 12 tjedana, nakon čega je tijekom sljedećih 12 tjedana uslijedila terapija djelatnim tvarima na zaslijepljeni način. Bolesnici su bili stratificirani prema genotipu HCV-a (1a naspram 1b) i prethodnom terapijskom odgovoru (je li bio postignut HCV RNK < LLOQ).

Dvije terapijske skupine bile su slične po demografskim i početnim značajkama. Medijan dobi bio je 56 godina (raspon: od 23 do 77); 74 % bolesnika bili su muškarci; 97 % bili su bijelci; 63 % imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; 94 % imalo je ne-CC IL28B alele (CT ili TT).

Od 155 uključenih bolesnika, 1 je bolesnik prekinuo liječenje dok je uzimao placebo. Od preostala 154 bolesnika, njih ukupno 149 iz obje terapijske skupine postiglo je SVR12; 96 % (74/77) bolesnika u skupini liječenoj ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom tijekom 12 tjedana i 97 % (75/77) bolesnika u skupini liječenoj ledipasvirom/sofosbuvikom tijekom 24 tjedna. Svih 5 bolesnika koji nisu postigli SVR12 imalo je relaps nakon terapijskog odgovora na kraju liječenja (vidjeti dio “Rezistencija” – “U kliničkim ispitivanjima”, gore).

Prethodno liječeni odrasli u kojih je liječenje sofosbuvikom + ribavirinom ± PEG-IFN bilo neuspješno
Djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira u bolesnika u kojih je prethodno liječenje sofosbuvikom s ribavirinom ± PEG-IFN bilo neuspješno potkrijepljena je u dva klinička ispitivanja. U ispitivanju 1118, 44 bolesnika s infekcijom genotipom 1, uključujući 12 bolesnika s cirozom, u kojih je prethodno liječenje sofosbuvikom s ribavirinom i PEG-IFN-om ili sofosbuvikom s ribavirinom bilo neuspješno bila su liječena ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom tijekom 12 tjedana; SVR je

iznosio 100 % (44/44). U ispitivanje ION-4 bilo je uključeno 13 bolesnika istovremeno zaraženih virusima HCV genotipa 1/HIV-1, uključujući 1 bolesnika s cirozom, u kojih je liječenje režimom sofosbuvira s ribavirinom bilo neuspješno; SVR je iznosio 100 % (13/13) nakon 12 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom.

Odrasli istovremeno zaraženi HCV/HIV-om – ION-4

Ispitivanje ION-4 bilo je otvoreno kliničko ispitivanje kojim se procijenila sigurnost i djelotvornost liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom bez ribavirina tijekom 12 tjedana u bolesnika s CHC-om uzrokovanim HCV-om genotipa 1 ili 4 te istovremeno zaraženih virusom HIV-1, koji prethodno nisu bili liječeni i koji su prethodno bili liječeni. U bolesnika koji su prethodno bili liječeni, prethodno liječenje PEG-IFN + ribavirinom ± inhibitorom proteaze HCV-a ili sofosbuvikom + ribavirinom ± PEG-IFN bilo je neuspješno. Bolesnici su primali stabilnu antiretrovirusnu terapiju protiv virusa HIV-1 koja je uključivala emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat, primijenjen s efavirenzom, rilpivirinom ili raltegravinom.

Medijan dobi iznosio je 52 godine (raspon: od 26 do 72); 82 % bolesnika bili su muškarci; 61 % su bili bijelci; 34 % su bili crnci; 75 % ih je imalo infekciju HCV-om genotipa 1a; 2 % je imalo infekciju genotipa 4; 76 % je imalo ne-CC IL28B alele (CT ili TT); a 20 % je imalo kompenziranu cirozu. Prethodno je bilo liječeno 55 % bolesnika.

Tablica 17: Stope odgovora u ispitivanju ION-4.

	LDV/SOF 12 tjedana (n = 335)
SVR	96 % (321/335) ^a
<i>Ishod u bolesnika bez SVR</i>	
Virološki neuspjeh uz liječenje	< 1 % (2/335)
Relaps ^b	3 % (10/333)
Ostalo ^c	< 1 % (2/335)
<i>Stope SVR-a u odabranim podskupinama</i>	
Bolesnici s cirozom	94 % (63/67)
Prethodno liječeni bolesnici s cirozom	98 % (46/47)

a. U ispitivanje je bilo uključeno 8 bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 4; 8/8 ih je postiglo SVR12.

b. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

c. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).

Odrasli istovremeno zaraženi HCV/HIV-om – ERADICATE

ERADICATE je bilo otvoreno ispitivanje kojim se procijenilo 12 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom u 50 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1 i istovremenom HIV-infekcijom. Ni jedan bolesnik nije bio prethodno liječen terapijom protiv HCV-a i ni jedan nije imao cirozu; 26 % (13/50) bolesnika prethodno nije bilo liječeno antiretrovirusnim lijekovima protiv HIV-a, a 74 % (37/50) bolesnika istovremeno je primalo antiretrovirusnu terapiju protiv HIV-a. U vrijeme interim analize, u 40 bolesnika proteklo je 12 tjedana od liječenja, a SVR12 je bio 98 % (39/40).

Bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre i poslije transplantacije jetre - SOLAR-1 i SOLAR-2

U dva otvorena klinička ispitivanja SOLAR-1 i SOLAR-2, procjenjivalo se 12-tjedno i 24-tjedno liječenje ledipasvirom/sofosbuvikom u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1 i 4, kojima je transplantirana jetra i/ili koji imaju dekompenziranu bolest jetre. Oba su ispitivanja bila identičnog ustroja. Bolesnici su bili uključeni u jednu od sedam skupina na temelju statusa transplantacije jetre i težine oštećenja funkcije jetre (vidjeti tablicu 18). Bolesnici s rezultatom CPT > 12 bili su isključeni. Unutar svake skupine, bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primjenu ledipasvira/sofosbuvira u kombinaciji s ribavirinom tijekom 12 ili 24 tjedna.

Demografske i početne značajke bile su slične u svim terapijskim skupinama. Medijan dobi 670 liječenih bolesnika bio je 59 godina (raspon: od 21 do 81 godine); 77 % bolesnika bili su muškarci; 91 % bili su bijelci; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 28 kg/m² (raspon:

od 18 do 49 kg/m²); 94 % imalo je infekciju HCV-om genotipa 1, a 6 % imalo je infekciju HCV-om genotipa 4; u 78 % bolesnika prethodna HCV terapija nije bila uspješna. Među bolesnicima koji su imali dekompenziranu cirozu (prije ili poslije transplantacije), 64 % imalo je pri probiru CPT stadij B, a 36 % CPT stadij C, 24 % imalo je početni rezultat na modelu za izračun završnog stadija bolesti jetre (engl. *Model for End Stage Liver Disease*, MELD) veći od 15.

Tablica 18: Kombinirane stope odgovora (SVR12) u ispitivanjima SOLAR-1 i SOLAR-2

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

- a. Dvanaest bolesnika transplantiranih prije 12. tjedna nakon liječenja, s HCV RNK < LLOQ na zadnjem mjerenju prije transplantacije bilo je isključeno iz analize.
b. Dva bolesnika koja nisu imala dekompenziranu cirozu i nisu bila podvrgnuta transplantaciji jetre isključena su jer nisu ispunjavali kriterije uključenja u bilo koju terapijsku skupinu.
c. CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = fibrozirajući kolestatski hepatitis. CPT A = CPT rezultat 5-6 (kompenzirani), CPT B = CPT rezultat 7-9 (dekompenzirani), CPT C = CPT rezultat 10-12 (dekompenzirani).

Od 40 bolesnika s genotipom 4 CHC uključenih u ispitivanja SOLAR-1 i SOLAR-2, SVR 12 imalo je 92 % (11/12) i 100 % (10/10) ispitanika bez dekompenzirane ciroze poslije transplantacije te 60 % (6/10) i 75 % (6/8) bolesnika s dekompenziranom cirozom (prije i poslije transplantacije jetre) liječenih 12 odnosno 24 tjedna. Od 7 bolesnika koji nisu uspjeli postići SVR12, 3 su imala relaps, svi su imali dekompenziranu cirozu i bili su liječeni kombinacijom ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin 12 tjedana.

Kako bi se procijenio učinak SVR12 na funkciju jetre, za sve bolesnike s dekompenziranom cirozom (prije ili poslije transplantacije) koji su postigli SVR12 i za koje su bili dostupni podaci (n = 123), analizirane su promjene u rezultatu MELD i CPT od početnih vrijednosti do 12. tjedna nakon liječenja.

Promjena MELD rezultata: Među onima koji su postigli SVR12 u 12 tjedana liječenja kombinacijom ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, njih 57 % (70/123) imalo je poboljšanje, a u 19 % (23/123) nije bilo promjene u MELD rezultatu od početka do 12. tjedna nakon liječenja; od 32 bolesnika čiji je MELD rezultat bio ≥ 15 na početku, 59 % (19/32) imalo je u 12. tjednu nakon liječenja MELD rezultat < 15. Opaženo poboljšanje MELD rezultata uglavnom je bilo odraz poboljšanja ukupnog bilirubina.

Promjena CPT rezultata i stadija: Među onima koji su postigli SVR12 u 12 tjedana liječenja kombinacijom ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, poboljšanje CPT rezultata imalo je 60 % (74/123), a 34 % (42/123) nije imalo nikakvu promjenu CPT rezultata od početka do 12. tjedna nakon liječenja; od 32 bolesnika koji su na početku imali cirozu CPT stadija C, 53 % (17/32) imalo je u 12. tjednu nakon liječenja cirozu CPT stadija B; od 88 bolesnika koji su na početku imali cirozu CPT stadija B, 25 % (22/88) imalo je u 12. tjednu nakon liječenja cirozu CPT stadija A. Opaženo poboljšanje CPT rezultata uglavnom je bilo odraz poboljšanja ukupnog bilirubina i albumina.

Klinička djelotvornost i sigurnost kod genotipa 2, 3, 4, 5 i 6 (vidjeti također dio 4.4)

Ledipasvir/sofosbuvir procijenjen je za liječenje infekcije koja nije uzrokovana genotipom 1 u malim ispitivanjima faze 2, kako je sažeto prikazano niže.

Klinička ispitivanja uključila su bolesnike s cirozom ili bez nje, koji prethodno nisu bili liječeni ili u kojih je prethodno liječenje PEG-IFN + ribavirinom +/- inhibitorom proteaze HCV-a bilo neuspješno.

Za infekciju genotipom 2, 4, 5 i 6, terapija se sastojala od ledipasvira/sofosbuvira bez ribavirina, koja se davala 12 tjedana (tablica 19). Za infekciju genotipom 3, ledipasvir/sofosbuvir davao se s ribavirinom ili bez njega također 12 tjedana (tablica 20).

Tablica 19: Stope odgovora (SVR12) na ledipasvir/sofosbuvir tijekom 12 tjedana u bolesnika s infekcijom genotipom 2, 4, 5 i 6 HCV-a

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

a. TE: broj bolesnika koji su prethodno bili liječeni.

b. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

Tablica 20: Stope odgovora (SVR12) u bolesnika s infekcijom genotipom 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 tjedana		LDV/SOF 12 tjedana	
	SVR	Relaps ^a	SVR	Relaps ^a
<i>Prethodno nisu bili liječeni</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Bolesnici bez ciroze	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Bolesnici s cirozom	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Prethodno liječeni</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Bolesnici bez ciroze	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Bolesnici s cirozom	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: nije ispitano.

a. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Ispitivanje 0154 bilo je otvoreno kliničko ispitivanje u kojem se procijenila sigurnost i djelotvornost 12-tjednog liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom u 18 bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1 s teškim oštećenjem bubrega, ali bez potrebe za dijalizom. Na početku ispitivanja, dva su bolesnika imala cirozu i srednja vrijednost eGFR bila je 24,9 ml/min (raspon: 9,0-39,6). SVR12 je postignut u 18/18 bolesnika.

Ispitivanje 4063 bilo je otvoreno kliničko ispitivanje s tri skupine ispitanika u kojem se procijenilo liječenje ledipasvirom/sofosbuvikom u trajanju od 8, 12 i 24 tjedna u ukupno 95 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) ili 6 (2 %) i s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu: 45 prethodno neliječenih bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1 bez ciroze primalo je ledipasvir/sofosbuvir tijekom 8 tjedana; 31 prethodno liječen bolesnik zaražen HCV-om genotipa 1 i prethodno neliječeni ili već liječeni bolesnici zaraženi HCV-om genotipa 2, 5 i 6 bez ciroze primali su ledipasvir/sofosbuvir tijekom 12 tjedana; a 19 bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1, 2 i 4 s kompenziranom cirozom primalo je ledipasvir/sofosbuvir tijekom 24 tjedna. Od ukupno 95 bolesnika, na početku ispitivanja njih 20 % imalo je cirozu, 22 % bilo je prethodno liječeno, 21 % imalo je transplantiran bubreg, 92 % bilo je na hemodijalizi, a 8 % na peritonejskoj dijalizi; srednja vrijednost trajanja dijalize iznosila je 11,5 godina (raspon: od 0,2 do 43,0 godine). Stope SVR-a u skupinama liječenima ledipasvirom/sofosbuvikom tijekom 8, 12 odnosno 24 tjedna bile su 93 % (42/45), 100 % (31/31) odnosno 79 % (15/19). Ni u jednog od sedmero bolesnika koji nisu postigli SVR12 nije zabilježen virološki neuspjeh ili relaps.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira u bolesnika zaraženih HCV-om u dobi od 3 i više godina procijenjena je u otvorenom kliničkom ispitivanju faze 2 u koje je bilo uključeno 226 bolesnika: 221 bolesnik s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, 2 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 3 i 3 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 4 (ispitivanje 1116) (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2).

Bolesnici u dobi od 12 do < 18 godina:

Ledipasvir/sofosbuvir je procjenjivan u 100 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina s infekcijom HCV-om genotipa 1. Ukupno 80 bolesnika (n=80) prethodno nije bilo liječeno, a 20 bolesnika (n=20) već je bilo liječeno. Svi bolesnici liječeni su ledipasvirom/sofosbuvirom 12 tjedana.

Demografske i početne značajke bile su slične i u prethodno neliječenih i prethodno liječenih bolesnika. Medijan dobi bio je 15 godina (raspon: od 12 do 17); 63 % bolesnika bilo je ženskog spola; 91 % bolesnika bili su bijelci, 7 % crnci, a 2 % Azijci; 13 % bili su Hispano/Latinoamerikanci; srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 61,3 kg (raspon: od 33,0 do 126,0 kg); 55 % imalo je početne vrijednosti HCV RNK veće ili jednake 800 000 IU/ml; 81 % imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; a 1 prethodno neliječeni bolesnik imao je ustanovljenu cirozu. Većina bolesnika (84 %) bila je zaražena vertikalnim prijenosom bolesti.

Stopa SVR12 iznosila je ukupno 98 % (98 % [78/80] u prethodno neliječenih bolesnika i 100 % [20/20] u prethodno liječenih bolesnika). Ukupno 2 od 100 bolesnika (2 %), oba prethodno neliječena, nisu postigla SVR12 (izgubljeni su iz praćenja). Nijedan bolesnik nije imao virološki neuspjeh.

Bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina:

Ledipasvir/sofosbuvir je procjenjivan u 92 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina s infekcijom HCV-om genotipa 1, 3 ili 4. Ukupno 72 bolesnika (78 %) prethodno nije bilo liječeno, a 20 bolesnika (22 %) već je bilo liječeno. Osamdeset devet bolesnika (87 bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1 i 2 bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 4) liječeno je ledipasvirom/sofosbuvirom 12 tjedana, 1 prethodno liječeni bolesnik s infekcijom HCV-om genotipa 1 i cirozom liječen je ledipasvirom/sofosbuvirom 24 tjedna, a 2 prethodno liječena bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 3 liječena su ledipasvirom/sofosbuvirom plus ribavirinom 24 tjedna.

Medijan dobi bio je 9 godina (raspon: od 6 do 11); 59 % bolesnika bilo je muškog spola; 79 % bolesnika bili su bijelci, 8 % crnci, a 5 % Azijci; 10 % bili su Hispano/Latinoamerikanci; srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 32,8 kg (raspon: od 17,5 do 76,4 kg); 59 % imalo je početne vrijednosti HCV RNK veće ili jednake 800 000 IU/ml; 84 % imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; 2 bolesnika (1 prethodno neliječeni, 1 prethodno liječeni) su imala ustanovljenu cirozu. Većina bolesnika (97 %) bila je zaražena vertikalnim prijenosom bolesti.

Stopa SVR-a iznosila je ukupno 99 % (99 % [88/89], 100 % [1/1] i 100 % [2/2] u bolesnika liječenih ledipasvirom/sofosbuvirom 12 tjedana, odnosno ledipasvirom/sofosbuvirom 24 tjedna, odnosno ledipasvirom/sofosbuvirom plus ribavirinom 24 tjedna). Jedan prethodno neliječeni bolesnik s infekcijom HCV-om genotipa 1 i cirozom koji je liječen lijekom Harvoni tijekom 12 tjedana nije postigao SVR12 i doživio je relaps.

Bolesnici u dobi od 3 do < 6 godina:

Ledipasvir/sofosbuvir je procjenjivan u 34 bolesnika u dobi od 3 do < 6 godina s infekcijom HCV-om genotipa 1 (n = 33) ili genotipa 4 (n = 1). Svi bolesnici bili su prethodno neliječeni, a liječeni su ledipasvirom/sofosbuvirom 12 tjedana. Medijan dobi bio je 5 godina (raspon: od 3 do 5); 71 % bolesnika bilo je ženskog spola; 79 % bolesnika bili su bijelci, 3 % crnci, a 6 % Azijci; 18 % bili su Hispano/Latinoamerikanci; srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 19,2 kg (raspon: od 10,7 do 33,6 kg); 56 % imalo je početne vrijednosti HCV RNK veće ili jednake 800 000 IU/ml; 82 % imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; nijedan bolesnik nije imao ustanovljenu cirozu. Svi bolesnici (100 %) bili su zaraženi vertikalnim prijenosom bolesti.

Stopa SVR-a iznosila je ukupno 97 % (97 % [32/33] u bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1 i 100 % [1/1] u bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 4). Jedan bolesnik koji je prijevremeno prekinuo liječenje ispitivanim lijekom nakon pet dana zbog abnormalnog okusa lijeka nije postigao SVR.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene ledipasvira/sofosbuvira u bolesnika zaraženih HCV-om, medijan vršnih koncentracija ledipasvira u plazmi bio je opažen 4,0 sata nakon uzimanja doze. Sofosbuvir se brzo apsorbirao i medijan vršne koncentracije u plazmi opažen je ~ 1 sat nakon uzimanja doze. Medijan vršne koncentracije GS-331007 u plazmi bio je opažen 4 sata nakon uzimanja doze.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika zaraženih HCV-om, geometrijska srednja vrijednost AUC_{0-24} u stanju dinamičke ravnoteže za ledipasvir ($n = 2113$), sofosbuvir ($n = 1542$) i GS-331007 ($n = 2113$) iznosila je 7290, 1320 odnosno 12.000 ng•h/ml. C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže za ledipasvir, sofosbuvir i GS-331007 iznosila je 323, 618 odnosno 707 ng/ml. AUC_{0-24} i C_{max} sofosbuvira i GS-331007 bile su slične u zdravih odraslih ispitanika i bolesnika s HCV-infekcijom. U odnosu na one u zdravih ispitanika ($n = 191$), AUC_{0-24} i C_{max} ledipasvira u bolesnika zaraženih HCV-om iznosile su 24 % manje odnosno 32 % manje. AUC ledipasvira proporcionalna je dozi u rasponu doza od 3 do 100 mg. AUC sofosbuvira i GS-331007 bili su gotovo proporcionalni dozi u rasponu doza od 200 mg do 400 mg.

Utjecaj hrane

U odnosu na stanje natašte, primjena jedne doze ledipasvira/sofosbuvira s umjereno masnim ili visoko-masnim obrokom povećala je AUC_{0-inf} sofosbuvira za približno 2 puta, ali nije značajno utjecala na C_{max} sofosbuvira. Izloženosti GS-331007 i ledipasviru nisu bile promijenjene u prisutnosti ni jedne ni druge vrste obroka. Harvoni se može primjenjivati bez obzira na hranu.

Distribucija

Ledipasvir je > 99,8 % vezan za proteine ljudske plazme. Nakon jedne doze od 90 mg [^{14}C]-ledipasvira u zdravih ispitanika, omjer [^{14}C]-radioaktivnosti u krvi u odnosu na plazmu kretao se u rasponu između 0,51 i 0,66.

Sofosbuvir je približno 61-65 % vezan za proteine ljudske plazme i vezanje ne ovisi o koncentraciji lijeka u rasponu 1 µg/ml do 20 µg/ml. Vezanje GS-331007 za proteine u ljudskoj plazmi bilo je minimalno. Nakon jedne doze od 400 mg [^{14}C]-sofosbuvira u zdravih ispitanika, omjer [^{14}C]-radioaktivnosti u krvi u odnosu na plazmu bio je približno 0,7.

Biotransformacija

In vitro nije bio opažen mjerljivi metabolizam ledipasvira putem ljudskih CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Opažen je dokaz sporog oksidativnog metabolizma putem nepoznatog mehanizma. Nakon jedne doze od 90 mg [^{14}C]-ledipasvira, sistemska izloženost bila je gotovo isključivo posljedica izloženosti ishodišnom lijeku (> 98 %). Nepromijenjeni ledipasvir također je glavni oblik prisutan u stolici.

Sofosbuvir se opsežno metabolizira u jetri i nastaje farmakološki aktivan nukleozidni analog trifosfat GS-461203. Aktivni metabolit nije opažen. Put metaboličke aktivacije uključuje sekvencionalnu hidrolizu karboksilnog estera koju kataliziraju ljudski katepsin A ili karboksilesteraza 1 i cijepanje fosforamidata histidinskim trijadnim proteinom 1 koji veže nukleotide (engl. *histidine triad nucleotide-binding protein 1*) za kojom slijedi fosforilacija putem biosinteze pirimidinskih nukleotida. Defosforilacija dovodi do stvaranja nukleozidnog metabolita GS-331007 koji se ne može učinkovito ponovno fosforilirati i nema anti-HCV djelovanje *in vitro*. Kod ledipasvira/sofosbuvira, na GS-331007 otpada približno 85 % ukupne sistemske izloženosti.

Eliminacija

Nakon jedne peroralne doze od 90 mg [¹⁴C]-ledipasvira, srednja vrijednost ukupno otkrivene [¹⁴C]-radioaktivnosti u stolici i mokraći iznosila je 87 %, s time da je najviše radioaktivne doze otkriveno u stolici (86 %). Na nepromijenjeni ledipasvir izlučen u stolici otpadala je srednja vrijednost od 70 % primijenjene doze, a na oksidativni metabolit M19 2,2 % doze. Ovi podaci ukazuju na to da je izlučivanje nepromijenjenog ledipasvira putem žuči glavni put eliminacije, dok je bubrežno izlučivanje manje važan put (približno 1 %). Medijan terminalnog poluvijeka ledipasvira nakon primjene ledipasvira/sofosbuvira natašte u zdravih dobrovoljaca iznosio je 47 sati.

Nakon jedne peroralne doze od 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvira, srednja vrijednost ukupno otkrivene doze bila je veća od 92 % i sastojala se od približno 80 % one otkrivene u mokraći, 14 % u stolici i 2,5 % u izdahnutom zraku. Veći dio doze sofosbuvira otkrivene u mokraći činio je GS-331007 (78 %), dok je 3,5 % bilo otkriveno kao sofosbuvir. Ovi podaci pokazuju da je bubrežni klirens glavni put eliminacije GS-331007 s time da se veliki dio izlučuje aktivno. Nakon primjene ledipasvira/sofosbuvira, medijan terminalnog poluvijeka sofosbuvira iznosio je 0,5 sati, a GS-331007 27 sati.

Ni ledipasvir niti sofosbuvir nisu supstrati prijenosnika za unos u jetru, prijenosnika organskih kationa (OCT)1, polipeptida za prijenos organskih aniona (OATP) 1B1 ili OATP1B3. GS-331007 nije supstrat bubrežnih prijenosnika koji uključuju prijenosnik organskih aniona (OAT)1, OAT3 ili OCT2.

Mogućnost utjecaja ledipasvira/sofosbuvira *in vitro* na druge lijekove

Pri koncentracijama koje se postižu u kliničkoj primjeni, ledipasvir nije inhibitor jetrenih prijenosnika, uključujući OATP 1B1 ili 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, prijenosnika za izbacivanje mnogih lijekova i toksičnih spojeva (MATE) 1, proteina odgovornog za rezistenciju na mnoge lijekove (MRP) 2 ili MRP4. Sofosbuvir i GS-331007 nisu inhibitori prijenosnika lijekova P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, a GS-331007 nije inhibitor OAT1, OCT2 i MATE1.

Sofosbuvir i GS-331007 nisu ni inhibitori niti induktori enzima CYP ili uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Rasa i spol

Nisu utvrđene nikakve klinički važne razlike u farmakokinetici ledipasvira, sofosbuvira i GS-331007 zbog rase. Nisu utvrđene nikakve klinički važne razlike u farmakokinetici sofosbuvira ili GS-331007 zbog spola. AUC i C_{max} ledipasvira bile su 77 % odnosno 58 % više u žena nego u muškaraca; međutim, odnos između spola i izloženosti ledipasviru nije se smatrao klinički važnim.

Starije osobe

Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika zaraženih HCV-om pokazala je da unutar analiziranog raspona dobi (18 do 80 godina), dob nije imala klinički važan učinak na izloženost ledipasviru, sofosbuviru ili GS-331007. Klinička ispitivanja ledipasvira/sofosbuvira uključila su 235 bolesnika (8,6 % od ukupnog broja bolesnika) u dobi od 65 i više godina.

Oštećenje bubrega

Sažeti prikaz utjecaja različitih stupnjeva oštećenja bubrega na izloženost komponentama lijeka Harvoni u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega, kako je opisano u nastavku, prikazan je u tablici 21.

Tablica 21: Utjecaj različitih stupnjeva oštećenja bubrega na izloženost (AUC) sofosbuviru, GS-331007 i ledipasviru u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega

	HCV-negativni ispitanici					Ispitanici s infekcijom HCV-om	
	Blago oštećenje bubrega (eGFR ≥ 50 i < 80 ml/min/1,73 m ²)	Umjereno oštećenje bubrega (eGFR ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m ²)	Teško oštećenje bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD koji zahtijeva dijalizu		Teško oštećenje bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD koji zahtijeva dijalizu
				Doza 1 h prije dijalize	Doza 1 h poslije dijalize		
Sofosbuvir	1,6 puta↑	2,1 puta↑	2,7 puta↑	1,3 puta↑	1,6 puta↑	~2 puta↑	1,9 puta↑
GS-331007	1,6 puta↑	1,9 puta↑	5,5 puta↑	≥ 10 puta↑	≥ 20 puta↑	~6 puta↑	23 puta↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6 puta↑

↔ nema klinički relevantne promjene u izloženosti ledipasviru.

Farmakokinetika ledipasvira bila je ispitana u HCV-negativnih odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min prema Cockcroft-Gaultu, medijan [raspon] CrCl 22 [17-29] ml/min) nakon jedne doze od 90 mg ledipasvira.

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana u HCV-negativnih odraslih bolesnika s blagim (eGFR ≥ 50 i < 80 ml/min/1,73 m²), umjerenim (eGFR ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²), teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) i bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su trebali hemodijalizu, nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 se učinkovito odstranjuje hemodijalizom uz koeficijent ekstrakcije od približno 53 %. Nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira, tijekom 4 sata hemodijalize uklonilo se 18 % primijenjene doze sofosbuvira.

U odraslih bolesnika zaraženih HCV-om s teškim oštećenjem bubrega koji su liječeni ledipasvirom/sofosbuvirom tijekom 12 tjedana (n=18), farmakokinetika ledipasvira, sofosbuvira i GS-331007 bila je u skladu s onom opaženom u HCV-negativnih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Farmakokinetika ledipasvira, sofosbuvira i GS-331007 ispitana je u ispitivanjima ledipasvira/sofosbuvira faze 2/3 u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu liječenih ledipasvirom/sofosbuvirom (n = 94) u trajanju od 8, 12 ili 24 tjedna te uspoređenih s bolesnicima bez oštećenja bubrega.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika ledipasvira bila je ispitana u HCV-negativnih odraslih bolesnika s teškim oštećenjem jetre (CPT stadij C) nakon jedne doze od 90 mg ledipasvira. Izloženost ledipasviru u plazmi (AUC_{inf}) bila je slična u bolesnika s teškim oštećenjem jetre i kontrolnih bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom. Analiza populacijske farmakokinetike u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om pokazala je da ciroza (uključujući dekompenziranu cirozu) nije imala klinički važan utjecaj na izloženost ledipasviru.

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana nakon 7 dana doziranja 400 mg sofosbuvira u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om s umjerenim i teškim oštećenjem jetre (CPT stadij B i C). U odnosu na bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom, AUC₀₋₂₄ sofosbuvira bila je 126 % odnosno 143 % viša kod umjerenog i teškog oštećenja funkcije jetre, dok je AUC₀₋₂₄ GS-331007 bila 18 % odnosno 9 % viša. Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika zaraženih HCV-om pokazala je da ciroza (uključujući dekompenziranu cirozu) nije imala klinički važan utjecaj na izloženost sofosbuviru i GS-331007.

Tjelesna težina

Tjelesna težina nije imala značajnog utjecaja na izloženost sofosbuviru prema analizi populacijske farmakokinetike. Izloženost ledipasviru smanjuje se s povećanjem tjelesne težine, ali taj se utjecaj ne smatra klinički važnim.

Pedijatrijska populacija

Izloženost ledipasviru, sofosbuviru i GS-331007 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 i više godina bila je slična onoj u odraslih u ispitivanjima faze 2/3 nakon primjene ledipasvira/sofosbuvira. Vrijednosti 90%-tnog intervala pouzdanosti omjera geometrijske srednje vrijednosti najmanjih kvadrata za sve PK parametre koji su od interesa, sadržani su u unaprijed određenim granicama sličnosti od < 2 puta (50% do 200%), s izuzetkom za C_{tau} ledipasvira kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina, gdje je vrijednost bila 84% veća (90% CI: 168% do 203%) i nije se smatrala klinički značajnom.

Farmakokinetika ledipasvira, sofosbuvira i GS-331007 nije ustanovljena u pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 3 godine (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ledipasvir

U ispitivanjima na štakorima i psima nisu utvrđeni ciljni organi toksičnosti ledipasvira pri AUC izloženostima približno 7 puta većim od izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Ledipasvir nije bio genotoksičan u bateriji testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test bakterijske mutagenosti, kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima iz periferne krvi i *in vivo* mikronukleusni test u štakora.

Ledipasvir nije bio kancerogen u 26-tjednom ispitivanju na rasH2 transgeničnim miševima i u 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora pri izloženostima koje su u miševa bile do 26 puta veće, a u štakora 8 puta veće od izloženosti ljudi.

Ledipasvir nije imao štetne učinke na parenje i plodnost. U ženki štakora, srednja vrijednost broja žutih tijela i mjesta implantacije bili su nešto sniženi pri izloženostima majke 6 puta većim od izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Pri dozi bez vidljivog učinka, AUC izloženost ledipasviru bila je približno 7 puta veća u mužjaka i 3 puta veća u ženki od izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Nisu bili opaženi teratogeni učinci ledipasvira u ispitivanjima njegove razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima.

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju na štakorima, pri dozi toksičnoj za majku, potomstvo štakora je tijekom razvoja pokazalo prosječno smanjenu tjelesnu težinu i smanjeno povećanje tjelesne težine kad je bilo izloženo *in utero* (putem primjene u majke) i tijekom laktacije (putem majčinog mlijeka) kod izloženosti majke 4 puta većoj od izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Nije bilo učinaka na preživljenje, fizički i bihevioralni razvoj te reproduktivne sposobnosti potomstva pri izloženostima majke sličnim izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Kad se primjenjivao u ženki štakora tijekom laktacije, ledipasvir je bio otkriven u plazmi dojenih štakora vjerojatno zbog izlučivanja ledipasvira u mlijeko.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Studije procjene rizika za okoliš pokazale su da ledipasvir može biti postojan i vrlo bioakumulativan (vPvB) u okolišu (vidjeti dio 6.6)

Sofosbuvir

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze u štakora i psa, visoke doze diastereomerne mješavine u omjeru 1:1 uzrokovale su štetne učinke na jetru (pas) i srce (štakor) i gastrointestinalne reakcije (pas). Izloženost sofosbuviru u ispitivanjima na glodavcima nije se mogla otkriti, vjerojatno zbog jake aktivnosti esteraze; međutim, izloženost glavnom metabolitu GS-331007 u dozama koje uzrokuju štetne učinke bila je 16 puta (štakor) i 71 puta (pas) veća od kliničke izloženosti kod doze od 400 mg sofosbuvira. U ispitivanjima kronične toksičnosti nisu opaženi nikakvi nalazi na jetri ili srcu pri izloženostima koje su 5 puta (štakor) i 16 puta (pas) veće od kliničke izloženosti. U ispitivanjima kancerogenosti u trajanju od 2 godine nisu opaženi nikakvi nalazi na jetri ili srcu pri izloženostima koje su 17 puta (miš) i 9 puta (štakor) veće od kliničke izloženosti.

Sofosbuvir nije bio genotoksičan u bateriji testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test bakterijske mutagenosti, kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima iz periferne krvi i *in vivo* mišji mikronukleusni test.

Ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora ne pokazuju nikakvu kancerogenost sofosbuvira primijenjenog u dozama do 600 mg/kg na dan u miša i 750 mg/kg na dan u štakora. Izloženost GS-331007 u ovim ispitivanjima bila je do 17 puta (miš) i 9 puta (štakor) veća od kliničke izloženosti kod doze od 400 mg sofosbuvira.

Sofosbuvir nije imao učinaka na embriofetalnu održivost ili na plodnost u štakora i nije bio teratogen u ispitivanjima razvojne toksičnosti u štakora i kunića. Nisu zabilježeni štetni učinci na ponašanje, reprodukciju ili razvoj mladunčadi štakora. U ispitivanjima na kunićima izloženost sofosbuviru bila je 6 puta veća od očekivane kliničke izloženosti. U ispitivanjima na štakorima, izloženost sofosbuviru nije se mogla odrediti, ali granice izloženosti na temelju glavnog metabolita u ljudi bile su približno 5 puta veće od kliničke izloženosti kod doze od 400 mg sofosbuvira.

Tvari koje potječu od sofosbuvira prolazile su kroz placentu u skotnih ženki štakora i u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

kopovidon
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid
makrogol
talk
boja *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110) (samo Harvoni 90 mg/400 mg filmom obložena tableta)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

6 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Harvoni tablete isporučuju se u bocama od polietilena visoke gustoće (HDPE), s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koje sadrže 28 filmom obloženih tableta sa sredstvom za sušenje od silikagela i poliesterskom vaticom.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

- kutije koje sadrže 1 bocu s 28 filmom obloženih tableta
- i samo za tablete od 90 mg/400 mg: kutije koje sadrže 84 (3 boce od po 28) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ovaj lijek može predstavljati opasnost za okoliš (vidjeti dio 5.3).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. studenog 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 01. kolovoza 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Harvoni 33,75 mg/150 mg obložene granule u vrećici

Harvoni 45 mg/200 mg obložene granule u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Harvoni 33,75 mg/150 mg obložene granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 33,75 mg ledipasvira i 150 mg sofosbuvira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 220 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Harvoni 45 mg/200 mg obložene granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 45 mg ledipasvira i 200 mg sofosbuvira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 295 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Obložene granule u vrećici.

Narančaste obložene granule u vrećici.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Harvoni je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C (CHC) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 i više godina (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za djelovanje na određeni genotip virusa hepatitisa C (HCV), vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Harvoni treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s CHC-om.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Harvoni u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 godine i više temelji se na težini (kako je navedeno u Tablici 2), a može se uzimati s hranom ili bez hrane (vidjeti dio 5.2).

Tablica 1: Preporučeno trajanje liječenja lijekom Harvoni i preporučena istovremena primjena ribavirina u određenih podskupina

Populacija bolesnika (uključujući bolesnike istodobno zaražene HIV-om)	Liječenje i trajanje
<i>Odrasli i pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 i više godina^a s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, 4, 5 ili 6</i>	
Bolesnici bez ciroze	Harvoni tijekom 12 tjedana. - U bolesnika zaraženih genotipom 1 koji prethodno nisu bili liječeni može se razmotriti primjena lijeka Harvoni tijekom 8 tjedana (vidjeti dio 5.1 u ispitivanju ION-3).
Bolesnici s kompenziranom cirozom	Harvoni + ribavirin ^{b,c} tijekom 12 tjedana ili Harvoni (bez ribavirina) tijekom 24 tjedna. - U bolesnika za koje se smatra da imaju niski rizik od progresije kliničke bolesti i koji imaju daljnje mogućnosti ponovnog liječenja može se razmotriti primjena lijeka Harvoni (bez ribavirina) tijekom 12 tjedana (vidjeti dio 4.4).
Bolesnici poslije transplantacije jetre bez ciroze ili s kompenziranom cirozom	Harvoni + ribavirin ^{b,c} tijekom 12 tjedana (vidjeti dio 5.1). - U bolesnika koji nisu pogodni za liječenje ribavirinom ili ga ne podnose može se razmotriti primjena lijeka Harvoni (bez ribavirina) tijekom 12 tjedana (u bolesnika bez ciroze) ili 24 tjedna (u bolesnika s cirozom).
Bolesnici s dekompenziranom cirozom, bez obzira na transplantacijski status	Harvoni + ribavirin ^d tijekom 12 tjedana (vidjeti dio 5.1). - U bolesnika koji nisu pogodni za liječenje ribavirinom ili ga ne podnose može se razmotriti primjena lijeka Harvoni (bez ribavirina) tijekom 24 tjedna.
<i>Odrasli i pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 i više godina^a s CHC-om uzrokovanim genotipom 3</i>	
Bolesnici s kompenziranom cirozom i/ili prethodno neuspješnim liječenjem	Harvoni + ribavirin ^b tijekom 24 tjedna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

a Pogledajte Tablicu 2 za preporuke za doziranje lijeka Harvoni na temelju težine za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 i više godina.

b Odrasli: ribavirin na temelju tjelesne težine (< 75 kg = 1000 mg i ≥ 75 kg = 1200 mg), primijenjen peroralno, raspodijeljeno u dvije doze, s hranom.

c Pedijatrijski bolesnici: preporuke za doziranje ribavirina vidjeti u nastavku, u Tablici 4.

d Preporuke za doziranje ribavirina u odraslih bolesnika s dekompenziranom cirozom vidjeti u nastavku, u Tablici 3.

Tablica 2: Doziranje Harvoni oralnih granula za pedijatrijske bolesnike u dobi od 3 godine i više*

Tjelesna težina (kg)	Doziranje oralnih granula u vrećici	Dnevna doza ledipasvira/sofosbuvira
≥ 35	dvije vrećice granula od 45 mg/200 mg jedanput na dan	90 mg/400 mg na dan
17 do < 35	jedna vrećica granula od 45 mg/200 mg jedanput na dan	45 mg/200 mg na dan
< 17	jedna vrećica granula od 33,75 mg/150 mg jedanput na dan	33,75 mg/150 mg na dan

* Harvoni je također dostupan u obliku filmom obloženih tableta od 45 mg/200 mg i 90 mg/400 mg (vidjeti dio 5.1). Pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka za Harvoni filmom obložene tablete.

Tablica 3: Smjernice za doziranje ribavirina kada se primjenjuje s lijekom Harvoni u odraslih bolesnika s dekompenziranom cirozom

Bolesnik	Doza ribavirina*
Ciroza Child-Pugh-Turcotte (CPT) stadija B prije transplantacije	1000 mg na dan za bolesnike < 75 kg i 1200 mg za one težine ≥ 75 kg
Ciroza CPT stadija C prije transplantacije	Početna doza od 600 mg koja se može titrirati do najviše 1000/1200 mg (1000 mg za bolesnike težine < 75 kg i 1200 mg za one težine ≥ 75 kg) ako se dobro podnosi. Ako se početna doza ne podnosi dobro, tu je dozu potrebno sniziti kako je klinički indicirano na temelju razina hemoglobina.
Ciroza CPT stadija B ili C poslije transplantacije	

* Ako zbog podnošljivosti nije moguće postići normaliziraniju dozu ribavirina (prema težini i funkciji bubrega), potrebno je razmotriti 24-tjednu primjenu lijeka Harvoni + ribavirin kako bi se rizik od relapsa smanjio na najmanju moguću mjeru.

Kad se ribavirin dodaje lijeku Harvoni u odraslih bolesnika, pročitajte također sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 i više godina preporučuje se sljedeće doziranje ribavirina, s tim da je ribavirin podijeljen u dvije doze na dan i uzima se s hranom:

Tablica 4: Smjernice za doziranje ribavirina kada se primjenjuje s lijekom Harvoni u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 i više godina.

Tjelesna težina kg	Doza ribavirina*
< 47	15 mg/kg na dan
47 – 49	600 mg na dan
50 – 65	800 mg na dan
66 – 74	1000 mg na dan
> ili = 75	1200 mg na dan

* Dnevna doza ribavirina temelji se na tjelesnoj težini i primjenjuje se peroralno podijeljeno u dvije doze, s hranom.

Prilagodba doze ribavirina u odraslih koji uzimaju 1000-1200 mg na dan

Ako se Harvoni primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, a bolesnik ima ozbiljnu nuspojavu potencijalno povezanu s ribavirinom, dozu ribavirina potrebno je prilagoditi ili prekinuti njegovu primjenu, ako je to primjereno, sve dok se nuspojava ne povuče ili se ne smanji težina nuspojave. Tablica 5 nudi smjernice za prilagodbu doze i prekid primjene na temelju koncentracije hemoglobina i srčanog statusa bolesnika.

Tablica 5: Smjernica za prilagodbu doze ribavirina u odraslih kod istovremene primjene s lijekom Harvoni

Laboratorijske vrijednosti	Sniziti dozu ribavirina na 600 mg/dan ako:	Prekinuti primjenu ribavirina ako:
Hemoglobin u bolesnika bez srčane bolesti	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin u bolesnika sa stabilnom srčanom bolesti u anamnezi	Snizenje hemoglobina za ≥ 2 g/dl tijekom bilo kojeg 4-tjednog razdoblja liječenja	< 12 g/dl unatoč 4 tjedna na sniženoj dozi

Nakon što se prekine primjena ribavirina bilo zbog poremećenih laboratorijskih nalaza ili kliničkih manifestacija, može se pokušati ponovno započeti s primjenom ribavirina u dozi od 600 mg na dan i dalje povisivati dozu do 800 mg na dan. Međutim, ne preporučuje se povisiti ribavirin do prvobitno primjenjivane doze (1000 mg do 1200 mg na dan).

Pedijatrijska populacija u dobi mlađoj od 3 godine

Sigurnost i djelotvornost lijeka Harvoni u pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 3 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Propuštena doza

Bolesnike treba uputiti da uzmu dodatnu dozu ako povraćanje nastupi u roku od 5 sati nakon primjene. Ako povraćanje nastupi nakon više od 5 sati od uzimanja doze, nije potrebno ponovno uzeti dozu (vidjeti dio 5.1).

Ako se propusti uzeti dozu, a još nije proteklo 18 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnicima treba savjetovati da uzmu dodatnu dozu čim prije i zatim uzmu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako je proteklo više od 18 sati, onda bolesnicima treba savjetovati da pričekaju i uzmu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Bolesnicima treba savjetovati da ne uzimaju dvostruku dozu.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Podaci o sigurnosti primjene ograničeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) i završnim stadijem bolesti bubrega (engl. *end stage renal disease*, ESRD) koji zahtijeva dijalizu. U tih se bolesnika Harvoni može primjenjivati bez prilagodbe doze kada nisu dostupne nikakve druge odgovarajuće mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh-Turcotte [CPT] stadij A, B ili C) (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira ustanovljene su u bolesnika s dekompenziranom cirozom (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Harvoni se može uzimati s hranom ili bez nje.

Radi lakšeg gutanja, Harvoni oralne granule možete uzeti s hranom ili vodom kako je opisano u nastavku. Također, lijek Harvoni se može progutati i bez hrane ili vode.

Uzimanje Harvoni granula s hranom radi lakšeg gutanja

Kada se granule primjenjuju s hranom radi lakšeg gutanja, bolesnike treba uputiti da granule pospu na jednu ili više žlica nekisele kašaste hrane na sobnoj temperaturi ili nižoj temperaturi. Bolesnike treba uputiti da Harvoni granule uzmu u roku od 30 minuta nakon laganog miješanja s hranom i da progutaju cijeli sadržaj bez žvakanja kako bi izbjegli gorak okus. Primjeri nekisele hrane su čokoladni sirup, pire od krumpira i sladoled.

Uzimanje Harvoni granula s vodom radi lakšeg gutanja

Kada se lijek primjenjuje s vodom, bolesnike treba uputiti da granule mogu uzeti izravno u usta i progutati s vodom.

Uzimanje Harvoni granula bez hrane ili vode

Kada se lijek primjenjuje bez hrane ili vode, bolesnike treba uputiti da granule mogu uzeti izravno u usta i progutati. Bolesnicima treba savjetovati da sav sadržaj progutaju bez žvakanja (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istovremena primjena s rosuvastatinom (vidjeti dio 4.5).

Primjena s jakim induktorima P-gp-a

Lijekovi koji su jaki induktori P-glikoproteina (P-gp) u crijevima (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, rifabutin i gospina trava). Istodobna primjena značajno će smanjiti koncentracije ledipasvira i sofosbuvira u plazmi i tako može dovesti do gubitka djelotvornosti lijeka Harvoni (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Harvoni se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže sofosbuvir.

Djelovanje na određeni genotip

Za preporučene režime kod različitih genotipova HCV-a, vidjeti dio 4.2. Za virološko i kliničko djelovanje na određeni genotip, vidjeti dio 5.1.

Klinički podaci koji podupiru primjenu lijeka Harvoni u odraslih zaraženih HCV-om genotipa 3 su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Relativna djelotvornost dvanaestotjednog režima koji se sastoji od ledipasvira/sofosbuvira + ribavarina u usporedbi s 24-tjednim režimom sofosbuvirirom + ribavirinom nije ispitana. Konzervativna 24-tjedna terapija savjetuje se u svih prethodno liječenih bolesnika s genotipom 3 i bolesnika s genotipom 3 i cirozom koji prethodno nisu bili liječeni (vidjeti dio 4.2). Kod infekcije genotipom 3, primjena lijeka Harvoni (uvijek u kombinaciji s ribavirinom) smije se razmotriti samo u bolesnika za koje se smatra da imaju visok rizik od progresije kliničke bolesti i koji nemaju druge mogućnosti liječenja.

Klinički podaci koji podupiru primjenu lijeka Harvoni u odraslih zaraženih HCV-om genotipa 2 i 6 su ograničeni (vidjeti dio 5.1).

Teška bradikardija i srčani blok

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka koji mogu biti opasni po život uočeni su kada su se režimi koji sadrže sofosbuvir koristili u kombinaciji s amiodaronom. Bradikardija se uglavnom pojavljivala unutar nekoliko sati do nekoliko dana, no slučajevi s duljim vremenom do nastupa bradikardije opaženi su i u razdoblju do uglavnom 2 tjedna nakon početka liječenja HCV-a.

Amiodaron se smije koristiti samo u bolesnika koji primaju Harvoni u slučajevima kada se drugi zamjenski antiaritmici ne podnose ili su kontraindicirani.

Ako se istovremena primjena amiodarona smatra neophodnom, preporučuje kardiološki nadzor i hospitalizacija tijekom prvih 48 sati istodobne primjene, nakon čega je tijekom najmanje prva 2 tjedna liječenja potrebno svakodnevno ambulantno praćenje ili samopraćenje srčane frekvencije.

Zbog dugog poluvijeka amiodarona, kardiološki nadzor opisan u tekstu iznad također treba provesti u bolesnika koji su prekinuli uzimanje amiodarona unutar nekoliko posljednjih mjeseci, a započet će terapiju s lijekom Harvoni.

Sve bolesnike koji istodobno primaju ili su nedavno primili amiodaron treba upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka te im treba savjetovati da hitno potraže liječnički savjet ukoliko osjete iste.

Primjena u bolesnika s dijabetesom

Nakon uvođenja liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, bolesnici s dijabetesom mogu imati bolju kontrolu glukoze u krvi, što može dovesti do simptomatske hipoglikemije. Razine glukoze u bolesnika s dijabetesom koji započinju liječenje direktno djelujućim antivirusnim lijekom treba pažljivo nadzirati, posebno unutar prva tri mjeseca, te prema potrebi prilagoditi lijek protiv dijabetesa.

Liječnik zadužen za praćenje dijabetesa u bolesnika mora biti obaviješten o uvođenju terapije direktno djelujućim antivirusnikom.

Istovremena infekcija HCV/HBV-om (virusom hepatitisa B)

Tijekom ili nakon liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), neki od njih sa smrtnim ishodom. Probir na HBV mora se provesti u svih bolesnika prije početka liječenja. Bolesnici istodobno zaraženi HBV-om/HCV-om izloženi su riziku od reaktivacije HBV-a te ih stoga treba pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

Liječenje bolesnika prethodno izloženih direktno djelujućim antivirusnim lijekovima

U većini slučajeva, u bolesnika u kojih je liječenje ledipasvirom/sofosbuvikom bilo neuspješno vidi se selekcija mutacija za rezistenciju na inhibitor NS5A koje znatno smanjuju osjetljivost na ledipasvir (vidjeti dio 5.1). Ograničeni podaci pokazuju da takve NS5A mutacije ne nestaju tijekom dugog razdoblja praćenja. Trenutno nema podataka koji podupiru učinkovitost ponovnog liječenja bolesnika u kojih su ledipasvir/sofosbuvir bili neuspješni pomoću režima koji sadrži inhibitor NS5A. Slično tome, trenutno nema podataka koji podupiru učinkovitost inhibitora proteaze NS3/4A u bolesnika u kojih je prethodna terapija koja je uključivala inhibitor proteaze NS3/4A bila neuspješna. Takvi bolesnici, stoga, mogu ovisiti o drugim klasama lijekova za uklanjanje infekcije HCV-om. Zbog toga treba razmotriti dugotrajnije liječenje bolesnika u kojih daljnja mogućnost ponovnog liječenja nije sigurna.

Oštećenje bubrega

Podaci o sigurnosti primjene ograničeni su u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) i ESRD-om koji zahtijeva hemodijalizu. Harvoni se u tih bolesnika može primjenjivati bez prilagodbe doze kada nisu dostupne nikakve druge odgovarajuće mogućnosti liječenja (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Kad se Harvoni primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, pročitajte također sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin za bolesnike s klirensom kreatinina (CrCl) < 50 ml/min (vidjeti dio 5.2).

Odrasli s dekompenziranom cirozom i/ili koji čekaju transplantaciju jetre ili poslije transplantacije jetre

Djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira u bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 5 i genotipa 6 s dekompenziranom cirozom i/ili onih koji čekaju transplantaciju jetre ili poslije transplantacije jetre nije ispitana. U liječenju lijekom Harvoni treba se oslanjati na procjenu mogućih koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

Primjena s umjerenim induktorima P-glikoproteina

Lijekovi koji su umjereni induktori P-gp-a u crijevima (npr. okskarbazepin) mogu smanjiti koncentracije ledipasvira i sofosbuvira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Harvoni. Ne preporučuje se istodobna primjena takvih lijekova s lijekom Harvoni (vidjeti dio 4.5).

Primjena s određenim antiretrovirusnim režimima liječenja HIV-a

Pokazalo se da Harvoni povećava izloženost tenofoviru, osobito kad se primjenjuje zajedno s režimom liječenja HIV-a koji sadrži tenofovirdizoproksilfumarat i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Sigurnost tenofovirdizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač nije ustanovljena. Potrebno je uzeti u obzir moguće rizike i koristi povezane s istovremenom primjenom lijeka Harvoni i tablete s fiksnom kombinacijom doza elvitegravira/kobicistata/emtricitabina/tenofovirdizoproksilfumarata ili tenofovirdizoproksilfumarata koji se daje zajedno s pojačanim inhibitorom proteaze HIV-a (npr. atazanavirom ili darunavirom), osobito u bolesnika s povećanim rizikom od poremećaja funkcije bubrega. Bolesnike koji primaju

Harvoni istovremeno s elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumaratom ili tenofovirdizoproksilfumaratom i pojačanim inhibitorom proteaze HIV-a treba nadzirati zbog nuspojava povezanih s tenofovirom. Pročitajte sažetke opisa svojstava lijeka za tenofovirdizoproksilfumarat, emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat ili elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat zbog preporuka o nadziranju funkcije bubrega.

Primjena s inhibitorima HMG-CoA reduktaze

Istovremena primjena lijeka Harvoni i inhibitora HMG-CoA reduktaze (statina) može značajno povećati koncentraciju statina, što povećava rizik od miopatije i rabdomiolize (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka Harvoni ne preporučuje se u pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 3 godine jer njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u ovoj populaciji.

Pomoćne tvari

Harvoni sadrži azo boju *sunset yellow FCF* (E110), koja može uzrokovati alergijske reakcije. Također sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da Harvoni sadrži ledipasvir i sofosbuvir, sve interakcije koje su bile utvrđene s ove dvije djelatne tvari zasebno mogu nastati i s lijekom Harvoni.

Mogućnost utjecaja lijeka Harvoni na druge lijekove

Ledipasvir je *in vitro* inhibitor prijenosnika lijekova P-gp i proteina rezistencije karcinoma dojke na lijekove (BCRP) te može povećati crijevnu apsorpciju istovremeno primijenjenih supstrata ovih prijenosnika.

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na Harvoni

Ledipasvir i sofosbuvir supstrati su prijenosnika lijekova P-gp i BCRP, dok GS-331007 to nije.

Lijekovi koji su jaki induktori P-gp (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, rifabutin i gospina trava) mogu značajno smanjiti koncentracije ledipasvira i sofosbuvira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka ledipasvira/sofosbuvira te su stoga kontraindicirani s lijekom Harvoni (vidjeti dio 4.3). Lijekovi koji su umjereni induktori P-gp-a u crijevima (npr. okskarbazepin) mogu smanjiti koncentracije ledipasvira i sofosbuvira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Harvoni. Ne preporučuje se istodobna primjena takvih lijekova s lijekom Harvoni (vidjeti dio 4.4). Istovremena primjena s lijekovima koji inhibiraju P-gp i/ili BCRP može povećati koncentracije ledipasvira i sofosbuvira u plazmi bez povećanja koncentracije GS-331007 u plazmi; Harvoni se može istovremeno primjenjivati s inhibitorima P-gp i/ili BCRP. Ne očekuju se klinički značajne interakcije lijekova s ledipasvirom/sofosbuvirom posredovane enzimima CYP450 ili UGT1A1.

Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K

Budući da tijekom liječenja lijekom Harvoni može doći do promjene u funkciji jetre, preporučuje se pomno praćenje vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR).

Utjecaj terapije direktno djelujućim antivirusnim lijekovima na lijekove koji se metaboliziraju putem jetre

Na farmakokinetiku lijekova koji se metaboliziraju putem jetre (npr. imunosupresivi, kao što su inhibitori kalcineurina) mogu utjecati promjene u funkciji jetre tijekom terapije direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, a koje su povezane s klirensom HCV-a.

Interakcije između lijeka Harvoni i drugih lijekova

U tablici 6 prikazan je popis ustanovljenih ili potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova (gdje je 90 % interval pouzdanosti [CI] omjera geometrijske srednje vrijednosti najmanjih kvadrata [GLSM] bio unutar “↔”, protezao se iznad “↑”, ili ispod “↓” unaprijed određenih granica ekvivalencije). Opisane interakcije lijekova temelje se na ispitivanjima provedenima s ledipasvirom/sofosbuvvirom ili ledipasvirom i sofosbuvvirom kao pojedinačnim tvarima ili su predviđene interakcije lijekova koje mogu nastati s ledipasvirom/sofosbuvvirom. Tablica nije zaključna.

Tablica 6: Interakcije između lijeka Harvoni i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
LIJEKOVI KOJI SMANJUJU KISELOST		
		Topljivost ledipasvira smanjuje se s povećanjem pH. Očekuje se da će lijekovi koji povećavaju želučani pH smanjiti koncentraciju ledipasvira.
<i>Antacidi</i>		
Npr. aluminijev ili magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Povećanje želučanog pH)	Preporučuje se primijeniti antacid i Harvoni u razmaku od 4 sata.
<i>Antagonisti H₂-receptora</i>		
Famotidin (jedna doza od 40 mg)/ ledipasvir (jedna doza od 90 mg) ^c / sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) ^{c, d} Famotidin primijenjen istovremeno s lijekom 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) (Povećanje želučanog pH)	Antagonisti H ₂ -receptora mogu se primijeniti istovremeno s lijekom Harvoni ili u nekom vremenskom razmaku od lijeka Harvoni u dozi koja ne prelazi doze usporedive s dozom famotidina od 40 mg dvaput na dan.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Famotidin (jedna doza od 40 mg)/ ledipasvir (jedna doza od 90 mg) ^c / sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) ^{c, d} Famotidin primijenjen 12 sati prije lijeka 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) (Povećanje želučanog pH)	
<i>Inhibitori protonske pumpe</i>		
Omeprazol (20 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (jedna doza od 90 mg) ^c / sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) ^c Omeprazol primijenjen istovremeno s lijekom 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) (Povećanje želučanog pH)	Doze inhibitora protonske pumpe usporedive s dozom omeprazola od 20 mg mogu se primijeniti istovremeno s lijekom Harvoni. Inhibitori protonske pumpe ne smiju se uzeti prije lijeka Harvoni.
ANTIARITMICI		
Amiodaron	Učinci na koncentracije amiodarona, sofosbuvira i ledipasvira nisu poznati.	Istodobna primjena amiodarona s režimom koji sadrži sofosbuvir može dovesti do ozbiljne simptomatske bradikardije. Smije se koristiti samo ako nije dostupno niti jedno zamjensko liječenje. Preporučuje se pažljivo praćenje ako se ovaj lijek primjenjuje s lijekom Harvoni (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
Digoksin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Digoksin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibicija P-gp)	Istovremena primjena lijeka Harvoni s digoksinom može povećati koncentraciju digoksina. Potreban je oprez i preporučuje se nadzor terapijskih koncentracija digoksina kad se primjenjuje istovremeno s lijekom Harvoni.
ANTIKOAGULANSI		
Dabigatraneteksilat	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibicija P-gp)	Preporučuje se kliničko praćenje, u kojem se traže znakovi krvarenja i anemije, kada se dabigatraneteksilat primjenjuje istovremeno s lijekom Harvoni. Pomoću testova koagulacije mogu se prepoznati bolesnici s povećanim rizikom od krvarenja zbog povećane izloženosti dabigatranu.
Antagonisti vitamina K	Interakcija nije ispitana.	Preporučuje se pomno praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) uz sve antagoniste vitamina K zbog promjena u funkciji jetre tijekom liječenja lijekom Harvoni.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
ANTIKONVULZIVI		
Fenobarbital Fenitoin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Harvoni je kontraindiciran s fenobarbitalom i fenitoinom (vidjeti dio 4.3).
Karbamazepin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir <i>Opaženo:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NA) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NA) (Indukcija P-gp)	Harvoni je kontraindiciran s karbamazepinom (vidjeti dio 4.3).
Okskarbazepin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Očekuje se da će istovremena primjena lijeka Harvoni s okskarbazepinom smanjiti koncentraciju ledipasvira i sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Harvoni. Ne preporučuje se njihova istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
ANTIMIKOBAKTERICI		
Rifampicin (600 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (jedna doza od 90 mg) ^d	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Opaženo:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Indukcija P-gp)	Harvoni je kontraindiciran s rifampicinom (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Rifampicin (600 mg jedanput na dan)/ sofosbuvir (400 mg jedna doza) ^d	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Opaženo:</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	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir <i>Opaženo:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA) GS 331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA) (Indukcija P-gp)	Harvoni je kontraindiciran s rifabutinom (vidjeti dio 4.3).
Rifapentin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Očekuje se da će istovremena primjena lijeka Harvoni s rifapentinom smanjiti koncentraciju ledipasvira i sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Harvoni. Ne preporučuje se njihova istovremena primjena.
SEDATIVI/HIPNOTICI		
Midazolam (2,5 mg jedna doza)/ ledipasvir (90 mg jedna doza)	<i>Opaženo:</i> Midazolam ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Inhibicija CYP3A)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili midazolama.
Ledipasvir (90 mg jedanput na dan)	Midazolam ↔ C_{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (Indukcija CYP3A) <i>Očekuje se:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovirdizoproksilfumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^{c/} sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^{c, d}	Efavirenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabin ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili efavirenza/ emtricitabina/ tenofovirdizoproksilfumarata.
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovirdizoproksilfumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^{c/} sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^{c, d}	Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirin ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovirdizoproksilfumarata.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^{c, d}	Abakavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudin ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili abakavira/ lamivudina.
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI PROTEAZE HIV-A		
Atazanavir pojačan ritonavirom (300 mg/ 100 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^{c, d}	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) 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)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili atazanavira (pojačanog ritonavirom). Za kombinaciju tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir, molimo vidjeti niže.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Atazanavir pojačan ritonavirom (300 mg/ 100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/ tenofovirdizoproksilfumarat (200 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan)^{c/} sofosbuvir (400 mg jedanput na dan)^{c, d} Primjenjuju se istovremeno^f	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabin ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)	Kad se daje s tenofovirdizoproksilfumaratom koji se primjenjivao zajedno s atazanavirom/ritonavirom, Harvoni će povećati koncentraciju tenofovira. Sigurnost tenofovirdizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena. Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (vidjeti dio 4.4). Koncentracije atazanavira također su povišene, uz rizik od povišenja razine bilirubina/žutice. Taj je rizik još i veći ako se, kao dio liječenja HCV-a, primjenjuje ribavirin.
Darunavir pojačan ritonavirom (800 mg/ 100 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan)^d	Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili darunavira (pojačanog ritonavirom). Za kombinaciju tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir, molimo vidjeti niže.
Darunavir pojačan ritonavirom (800 mg/ 100 mg jedanput na dan)/ sofosbuvir (400 mg jedanput na dan)	Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Darunavir pojačan ritonavirom (800 mg/ 100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/ tenofovirdizoproksilfumarat (200 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan)^{c/} sofosbuvir (400 mg jedanput na dan)^{c, d} Primjenjuju se istovremeno^f	Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)	Kad se daje s darunavirom/ritonavirom koji se primjenjivao zajedno s tenofovirdizoproksilfumaratom, Harvoni će povećati koncentraciju tenofovira. Sigurnost tenofovirdizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena. Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (vidjeti dio 4.4).
Lopinavir pojačan ritonavirom + emtricitabin/ tenofovirdizoproksilfumarat	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Kad se daje s lopinavirom/ritonavirom koji se primjenjivao zajedno s tenofovirdizoproksilfumaratom, očekuje se da će Harvoni povećati koncentraciju tenofovira. Sigurnost tenofovirdizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena. Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (vidjeti dio 4.4).
Tipranavir pojačan ritonavirom	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Očekuje se da će istovremena primjena lijeka Harvoni s tipranavirom (pojačanim ritonavirom) smanjiti koncentraciju ledipasvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Harvoni. Ne preporučuje se njihova istovremena primjena.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI INTEGRAZE		
Raltegravir (400 mg dvaput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput 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)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili raltegravira.
Raltegravir (400 mg dvaput na dan)/ sofosbuvir (400 mg jedanput 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)	
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofoviridizoproksilfumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^c	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir <i>Opazeno:</i> Elvitegravir ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobicistat ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C _{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C _{min} 1,53 (1,47; 1,59)	Kad se daje s elvitegravirom/kobicistatom/ emtricitabinom/tenofoviridizoproksilfumaratom, očekuje se da će Harvoni povećati koncentraciju tenofovira. Sigurnost tenofoviridizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena. Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (vidjeti dio 4.4).
Dolutegravir	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Nije potrebna prilagodba doze.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Harvoni je kontraindiciran s gospinom travom (vidjeti dio 4.3).
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (Inhibicija prijenosnika lijekova OATP i BCRP)	Istodobna primjena lijeka Harvoni s rosuvastatinom može značajno povećati koncentraciju rosuvastatina (AUC povećana nekoliko puta), što je povezano s povećanim rizikom od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Istovremena primjena lijeka Harvoni s rosuvastatinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Istodobna primjena lijeka Harvoni s pravastatinom može značajno povećati koncentraciju pravastatina, što je povezano s povećanim rizikom od miopatije. U ovih se bolesnika preporučuje klinička i biokemijska kontrola i može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4).
Drugi statini	<i>Očekuje se:</i> ↑ statini	Ne mogu se isključiti interakcije s drugim inhibitorima reduktaze HMG-CoA. Kad se primjenjuju istovremeno s lijekom Harvoni, potrebno je razmotriti sniženu dozu statina i provoditi pažljivo praćenje zbog nuspojava statina (vidjeti dio 4.4).
OPIOIDNI ANALGETICI		
Metadon	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Ledipasvir	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili metadona.
Metadon (terapija održavanja metadonom [30 do 130 mg na dan])/ sofosbuvir (400 mg jedanput 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	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili ciklosporina na početku njihove istodobne primjene. Međutim, kasnije je opravdano pažljivo praćenje i eventualna prilagodba doze ciklosporina.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Ciklosporin (jedna doza od 600 mg)/sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) ^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)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili takrolimusa na početku njihove istodobne primjene. Međutim, kasnije je opravdano pažljivo praćenje i eventualna prilagodba doze takrolimusa.
Takrolimus	Interakcija nije ispitana. Očekuje se: ↔ Ledipasvir	
Takrolimus (jedna doza od 5 mg)/sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) ^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)	
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ledipasvir (90 mg jedanput 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)	Nije potrebna prilagodba doze oralnih kontraceptiva.
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/sofosbuvir (400 mg jedanput 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. Srednja vrijednost omjera (90 % CI) farmakokinetike lijekova istovremeno primijenjenih s jednim ispitivanim lijekom ili u kombinaciji s oba ispitivana lijeka. Bez učinka = 1,00.

b. Sva ispitivanja interakcija provedena su u zdravih dobrovoljaca.

c. Primijenjen kao Harvoni.

- d. Raspon u kojem nema farmakokinetičkih interakcija je od 70 % do 143 %.
- e. Ovo su lijekovi iz iste klase za koje se mogu predvidjeti slične interakcije.
- f. Primjena atazanavira/ritonavira + emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarata ili darunavira/ritonavira + emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarata i lijeka Harvoni u vremenskom razmaku (od 12 sati) dala je slične rezultate.
- g. Ispitivanje je provedeno u prisutnosti druga dva direktno djelujuća antivirusna lijeka.
- h. Granica bioekvivalencija/ekvivalencije od 80 % do 125 %.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Kad se Harvoni primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, potreban je krajnji oprez kako bi se izbjegla trudnoća u bolesnica i partnerica muških bolesnika. Značajni teratogeni i/ili embriocidni učinci pokazani su u svih životinjskih vrsta izloženih ribavirinu. Žene reproduktivne dobi ili njihovi partneri moraju koristiti učinkoviti oblik kontracepcije tijekom liječenja i u razdoblju nakon završetka liječenja kako je preporučeno u sažetku opisa svojstava lijeka za ribavirin. Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin zbog dodatnih informacija.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ledipasvira, sofosbuvira ili lijeka Harvoni u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan štetan učinak na reprodukciju. Nisu opaženi značajni učinci ledipasvira ili sofosbuvira na fetalni razvoj u štakora i kunića. Međutim, nije bilo moguće u potpunosti procijeniti granice izloženosti sofosbuviru koje se postižu kod štakora u odnosu na izloženost u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Harvoni tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ledipasvir ili sofosbuvir i njihovi metaboliti u majčino mlijeko.

Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se ledipasvir i metaboliti sofosbuvira izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Stoga se Harvoni ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju lijeka Harvoni na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke ledipasvira ili sofosbuvira na plodnost.

Ako se ribavirin primjenjuje istovremeno s lijekom Harvoni, vrijede kontraindikacije za primjenu ribavirina tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti također sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Harvoni (primijenjen sam ili u kombinaciji s ribavirinom) ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike treba upozoriti da je umor bio češći u bolesnika liječenih ledipasvirom/sofosbuvirom nego placebom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila u odraslih

Procjena sigurnosti lijeka Harvoni uglavnom se temeljila na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze 3 bez kontrolne skupine u kojima je 1952 bolesnika primalo Harvoni tijekom 8, 12 ili 24 tjedna (uključujući i 872 bolesnika koji su primali Harvoni u kombinaciji s ribavirinom).

Udio bolesnika u kojih je liječenje trajno prekinuto zbog štetnih događaja iznosio je 0 %, < 1 % odnosno 1 % kod bolesnika koji su primali ledipasvir/sofosbuvir tijekom 8, 12 odnosno 24 tjedna; te < 1 %, 0 %, odnosno 2 % kod bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju ledipasvirom/sofosbuvikom + ribavirin tijekom 8, 12 odnosno 24 tjedna.

U kliničkim su ispitivanjima, umor i glavobolja bili su češći u bolesnika liječenih ledipasvirom/sofosbuvikom nego placebom. Kad se ledipasvir/sofosbuvir ispitivao s ribavirinom, najčešće nuspojave kombinirane terapije ledipasvira/sofosbuvira + ribavirin bile su sukladne poznatom sigurnosnom profilu kod liječenja ribavirinom, bez povećanja učestalosti ili težine očekivanih nuspojava.

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave utvrđene su za Harvoni (tablica 7). Nuspojave su navedene niže prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\,000$).

Tablica 7: Nuspojave utvrđene uz Harvoni

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Vrlo često	glavobolja
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
Često	osip
Nepoznato	angioedem
<i>Opći poremećaji</i>	
Vrlo često	umor

Odrasli s dekompenziranom cirozom i/ili koji čekaju transplantaciju jetre ili poslije transplantacije jetre

Sigurnosni profil ledipasvira/sofosbuvira s ribavirinom tijekom 12 ili 24 tjedna u odraslih s dekompenziranom bolešću jetre i/ili onih poslije transplantacije jetre bio je procijenjen u dva otvorena ispitivanja (SOLAR-1 i SOLAR-2). U bolesnika s dekompenziranom cirozom i/ili onih poslije transplantacije jetre i koji su primali ledipasvir/sofosbuvir s ribavirinom, nisu otkrivene nove nuspojave. Iako su se štetni događaji, uključujući ozbiljne štetne događaje, češće javljali u ovom ispitivanju nego u ispitivanjima iz kojih su bili isključeni dekompenzirani bolesnici i/ili bolesnici poslije transplantacije jetre, opaženi štetni događaji bili su očekivani kao kliničke posljedice uznapredovale bolesti jetre i/ili transplantacije ili su bile u skladu s poznatim sigurnosnim profilom ribavirina (vidjeti dio 5.1 za detalje ovog ispitivanja).

Tijekom liječenja, hemoglobin se snizio na < 10 g/dl u 39 % odnosno na $< 8,5$ g/dl u 13 % bolesnika liječenih ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom. Primjena ribavirina bila je obustavljena u 15 % bolesnika.

U 7 % bolesnika kojima je transplantirana jetra, primjena imunosupresivnih lijekova bila je modificirana.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Kombinacija ledipasvira/sofosbuvira primjenjivala se tijekom 12 tjedana u 18 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1 i s teškim oštećenjem bubrega u otvorenom ispitivanju (ispitivanje 0154). U tom ograničenom skupu kliničkih sigurnosnih podataka, stopa štetnih događaja nije bila očito viša od one kakva se očekuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Sigurnost lijeka Harvoni procijenjena je u 12-tjednom nekontroliranom ispitivanju koje je obuhvatilo 95 bolesnika s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu (ispitivanje 4063). U takvim okolnostima, izloženost metabolitu sofosbuvira GS-331007 povećana je 20 puta i premašuje razine pri kojima su nuspojave opažene u pretkliničkim ispitivanjima. U tom ograničenom skupu kliničkih sigurnosnih podataka, stopa štetnih događaja i smrti nije bila očito viša od one kakva se očekuje u bolesnika s ESRD-om.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Harvoni u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 i više godina temelje se na podacima iz otvorenog kliničkog ispitivanja faze 2 (ispitivanje 1116), u koje je bilo uključeno 226 bolesnika liječenih ledipasvirom/sofosbuvikom 12 tjedana ili 24 tjedna ili ledipasvirom/sofosbuvikom plus ribavirinom 24 tjedna. Opažene nuspojave bile su sukladne onima opaženima u kliničkim ispitivanjima ledipasvira/sofosbuvira u odraslih (vidjeti tablicu 7).

Opis odabranih nuspojava

Srčane aritmije

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka uočeni su kada je Harvoni korišten s amiodaronom i/ili drugim lijekovima koji snižavaju srčanu frekvenciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Poremećaji kože

Nepoznata učestalost: Stevens-Johnsonov sindrom

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Najviše zabilježene doze bile su 120 mg ledipasvira dvaput na dan tijekom 10 dana i jedna doza sofosbuvira od 1200 mg. U tim ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima nije bilo nepovoljnih učinaka opaženih pri ovim razinama doze, a nuspojave su imale sličnu učestalost i težinu kao i one zabilježene u skupinama koje su primale placebo. Učinci viših doza nisu poznati.

Nije dostupan specifični antidot za predoziranje lijekom Harvoni. U slučaju predoziranja, bolesnik se mora nadzirati zbog znakova toksičnosti. Liječenje predoziranja lijekom Harvoni sastoji se od općih potpornih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova kao i promatranje kliničkog stanja bolesnika. Hemodijaliza najvjerojatnije neće dovesti do značajnog uklanjanja ledipasvira, jer je ledipasvir u visokom postotku vezan za proteine plazme. Hemodijalizom se može učinkovito odstraniti glavni cirkulirajući metabolit sofosbuvira, GS-331007, uz omjer ekstrakcije od 53 %.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusici koji djeluju direktno; ATK oznaka: J05AP51

Mehanizam djelovanja

Ledipasvir je inhibitor HCV-a usmjeren na protein HCV NS5A, koji je neophodan kako za replikaciju RNK, tako i za sklapanje viriona HCV-a. Biokemijska potvrda inhibicije NS5A ledipasvirom trenutno nije moguća, jer NS5A nema enzimsku funkciju. *In vitro* ispitivanja selekcije rezistencije i ukrižene rezistencije pokazuju da je ledipasvir po načinu djelovanja usmjeren na NS5A.

Sofosbuvir je pan-genotipski inhibitor HCV NS5B RNK-ovisne RNK polimeraze, koja je neophodna za umnažanje virusa. Sofosbuvir je nukleotidni predlijek iz kojeg unutarstaničnim metabolizmom nastaje farmakološki djelatni uridinu analogni trifosfat (GS-461203), koji se može ugraditi u RNK HCV-a pomoću NS5B polimeraze i djelovati kao terminator lanca. GS-461203 (djelatni metabolit sofosbuvira) nije inhibitor ni ljudskih DNK- i RNK-polimeraza niti je inhibitor mitohondrijske RNK-polimeraze.

Antivirusno djelovanje

Vrijednosti EC_{50} ledipasvira i sofosbuvira protiv replikona pune duljine ili kimeričkih replikona koji kodiraju sekvence NS5A i NS5B iz kliničkih izolata navedene su u tablici 8. Prisutnost 40 % ljudskog seruma nije imala učinka na anti-HCV djelovanje sofosbuvira, ali je smanjila anti-HCV djelovanje ledipasvira 12 puta protiv replikona genotipa 1a HCV-a.

Tablica 8: Djelovanje ledipasvira i sofosbuvira protiv kimeričkih replikona

Genotip replikona	Djelovanje ledipasvira (EC_{50} , nM)		Djelovanje sofosbuvira (EC_{50} , nM)	
	Stabilni replikoni	NS5A prolazni replikoni Medijan (raspon) ^a	Stabilni replikoni	NS5B prolazni replikoni Medijan (raspon) ^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. Prolazni replikoni koji nose NS5A ili NS5B iz izolata bolesnika.

b. Za ispitivanje ledipasvira bili su uporabljeni kimerički replikoni koji nose NS5A gene iz genotipova 2b, 5a, 6a i 6e, dok su za ispitivanje sofosbuvira bili uporabljeni kimerički replikoni koji nose NS5B gene iz genotipova 2b, 5a ili 6a.

Rezistencija

U staničnoj kulturi

Replikoni HCV-a sa smanjenom osjetljivošću na ledipasvir odabrani su u staničnoj kulturi za genotip 1a i 1b. Smanjena osjetljivost na ledipasvir bila je povezana s primarnom NS5A supstitucijom Y93H u oba genotipa i 1a i 1b. Uz to, izazvana je Q30E supstitucija u replikonima genotipa 1a. Ciljana mutageneza NS5A RAV-ova pokazala je da su supstitucije koje nose promjenu osjetljivosti > 100 i ≤ 1000 puta na ledipasvir Q30H/R, L31I/M/V, P32L i Y93T u genotipu 1a te P58D i Y93S u genotipu 1b; a supstitucije koje nose promjenu > 1000 puta su M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S u genotipu 1a i A92K i Y93H u genotipu 1b.

Replikoni HCV-a sa smanjenom osjetljivošću na sofosbuvir odabrani su u staničnoj kulturi za više genotipova uključujući 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a i 6a. Smanjena osjetljivost na sofosbuvir bila je povezana s primarnom S282T supstitucijom u NS5B u svim ispitanim genotipovima replikona. Ciljana mutageneza u vidu supstitucije S282T u replikonima 8 genotipova dovela je do 2 do 18 puta smanjene osjetljivosti na sofosbuvir i smanjila je kapacitet umnažanja virusa za 89 % do 99 % u usporedbi s odgovarajućim divljim tipom.

U kliničkim ispitivanjima – odrasli, genotip 1

U analizi objedinjenih podataka bolesnika koji su primali ledipasvir/sofosbuvir u ispitivanjima faze 3 (ION-3, ION-1 i ION-2), 37 bolesnika (29 s genotipom 1a i 8 s genotipom 1b) zadovoljilo je mjerila za analizu rezistencije zbog virološkog neuspjeha ili ranog prekida primjene lijeka tijekom ispitivanja i imalo je HCV RNK > 1000 IU/ml. Podaci detaljnog sekvenciranja za NS5A i NS5B (granična vrijednost testa od 1 %) nakon početka ispitivanja bili su dostupni za 37/37 odnosno 36/37 bolesnika.

Varijante NS5A povezane s rezistencijom (engl. *resistance-associated variants*, RAV) opažene su u izolatima nakon početka ispitivanja kod 29/37 bolesnika (22/29 s genotipom 1a i 7/8 s genotipom 1b) koji nisu postigli održani virološki odgovor (SVR). Od 29 bolesnika s genotipom 1a koji su zadovoljili mjerila za provjeru rezistencije, 22/29 (76 %) bolesnika nosilo je jednu ili više NS5A RAV na položajima K24, M28, Q30, L31, S38 i Y93 u vrijeme virološkog neuspjeha, dok se u preostalih 7/29 bolesnika nije otkrila niti jedna NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha. Najčešće varijante bile su Q30R, Y93H i L31M. Od 8 bolesnika s genotipom 1b koji su zadovoljili mjerila za provjeru rezistencije, 7/8 (88 %) nosilo je jednu ili više NS5A RAV na položajima L31 i Y93 u vrijeme virološkog neuspjeha, dok 1/8 bolesnika nije imao NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha. Najčešća varijanta bila je Y93H. Od 8 bolesnika koji nisu imali NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha, 7 bolesnika primalo je liječenje tijekom 8 tjedana (n = 3 ledipasvirom/sofosbuvirom; n = 4 ledipasvirom/sofosbuvirom + ribavirinom), a 1 je bolesnik primao ledipasvir/sofosbuvir tijekom 12 tjedana. U fenotipskim analizama, izolati nakon početka ispitivanja kod bolesnika koji su nosili NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha pokazali su 20 do najmanje 243 puta (najviša ispitana doza) smanjenu osjetljivost na ledipasvir. Ciljana mutageneza u vidu supstitucije Y93H u oba genotipa 1a i 1b, kao i Q30R i L31M supstitucija u genotipu 1a, dovela je do jako smanjene osjetljivosti na ledipasvir (promjena u EC₅₀ u rasponu od 544 do 1677 puta).

Među bolesnicima s kompenziranom bolešću jetre poslije transplantacije ili onima s dekompenziranom bolešću jetre prije ili poslije transplantacije (ispitivanja SOLAR-1 i SOLAR-2), relaps je bio povezan s otkrivanjem jednog ili više sljedećih NS5A RAV-ova: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D i Y93H/C u 12/14 bolesnika s genotipom 1a, te L31M, Y93H/N u 6/6 bolesnika s genotipom 1b.

NS5B supstitucija E237G otkrivena je u 3 bolesnika (1 s genotipom 1b i 2 s genotipom 1a) u ispitivanjima faze 3 (ION-3, ION-1 i ION-2) i 3 bolesnika s infekcijom genotipom 1a u ispitivanjima SOLAR-1 i SOLAR-2 u vrijeme relapsa. U testu replikona genotipa 1a, supstitucija E237G pokazala je smanjenje osjetljivosti na sofosbuvir za 1,3 puta. Klinička značajnost ove supstitucije trenutno nije poznata.

Supstitucija S282T povezana s rezistencijom na sofosbuvir u NS5B nije bila otkrivena ni u jednom izolatu kod virološkog neuspjeha u ispitivanjima faze 3. Međutim, bila je otkrivena supstitucija NS5B S282T u kombinaciji s NS5A supstitucijama L31M, Y93H i Q30L u jednog bolesnika u vrijeme virološkog neuspjeha nakon 8 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvirom u jednom ispitivanju faze 2 (LONESTAR). Taj je bolesnik poslije bio liječen ledipasvirom/sofosbuvirom + ribavirinom tijekom 24 tjedna i postigao je SVR nakon ponovnog liječenja.

U ispitivanju SIRIUS (vidjeti niže „Klinička djelotvornost i sigurnost“), 5 bolesnika zaraženih genotipom 1 imalo je relaps nakon liječenja ledipasvirom/sofosbuvirom s ribavirinom ili bez njega. U relapsu su u 5/5 bolesnika opaženi NS5A RAV-ovi (za genotip 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] i Q30R [n = 1]; za genotip 1b: Y93H [n = 3]).

U kliničkim ispitivanjima – odrasli, genotip 2, 3, 4, 5 i 6

NS5A RAV-ovi: Niti jedan bolesnik zaražen genotipom 2 nije imao relaps u kliničkom ispitivanju te stoga nema podataka o NS5A RAV-ovima u vrijeme virološkog neuspjeha.

U bolesnika zaraženih genotipom 3 u kojih je došlo do virološkog neuspjeha, razvoj NS5A RAV-ova (uključujući obogaćenje RAV-ova prisutno na početku) obično nije bio otkriven u vrijeme virološkog neuspjeha (n = 17).

Kod infekcije genotipom 4, 5 i 6, procijenjen je samo mali broj bolesnika (ukupno 5 bolesnika kod kojih je došlo do virološkog neuspjeha). NS5A supstitucija Y93C pojavila se u HCV-u kod 1 bolesnika (genotip 4), dok su NS5A RAV-ovi prisutni na početku bili opaženi u vrijeme neuspjeha u svih bolesnika. U ispitivanju SOLAR-2 jedan bolesnik s genotipom 4d razvio je NS5B supstituciju E237G u vrijeme relapsa. Klinička značajnost ove supstitucije trenutačno nije poznata.

NS5B RAV-ovi: NS5B supstitucija S282T pojavila se u HCV-u kod 1/17 neuspjeha kod genotipa 3 te u HCV-u kod 1/3 neuspjeha kod genotipa 4, 1/1 neuspjeha kod genotipa 5 i 1/1 neuspjeha kod genotipa 6.

Utjecaj početnih varijanti HCV-a povezanih s rezistencijom na ishod liječenja

Odrasli - genotip 1

Provedene su analize da se istraži povezanost između početnih NS5A RAV koje su postojale od ranije i ishoda liječenja. U analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3, 16 % bolesnika imalo je početne NS5A RAV utvrđene populacijskim ili detaljnim sekvencioniranjem bez obzira na podtip. Početni NS5A RAV bili su više zastupljeni u bolesnika koji su u ispitivanjima faze 3 imali relaps (vidjeti dio „Klinička djelotvornost i sigurnost“).

Nakon 12 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvirom (bez ribavirina) prethodno liječenih bolesnika (skupina 1 u ispitivanju ION-2), 4/4 bolesnika s početnim NS5A RAV-ovima koji nose promjenu u osjetljivosti na ledipasvir ≤ 100 puta postiglo je SVR. U istoj terapijskoj skupini, bolesnici s početnim NS5A RAV-ovima koji su nosili promjenu > 100 puta, relaps je nastupio u 4/13 (31 %) u usporedbi s 3/95 (3 %) u onih bez ikakvih početnih RAV ili RAV koji nose promjenu ≤ 100 puta.

Nakon 12 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvirom s ribavirinom prethodno liječenih bolesnika s kompenziranom cirozom (SIRIUS, n = 77), 8/8 bolesnika s početnim NS5A RAV-ovima koji nose smanjenu osjetljivost na ledipasvir za > 100 puta postiglo je SVR12.

Među bolesnicima s kompenziranom bolešću jetre poslije transplantacije (ispitivanja SOLAR-1 i SOLAR-2) nije bilo relapsa u bolesnika s početnim NS5A RAV-ovima (n = 23) nakon 12 tjedana liječenja kombinacijom ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin. Među bolesnicima s dekompenziranom bolešću jetre (prije i poslije transplantacije), 4/16 (25 %) bolesnika s NS5A RAV-ovima koji nose rezistenciju > 100 puta imalo je relaps nakon 12 tjedana liječenja kombinacijom ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, u usporedbi sa 7/120 (6 %) onih bez ikakvih početnih NS5A RAV-ova ili RAV-ova koji nose promjenu ≤ 100 puta.

Skupinu NS5A RAV-ova koji su nosili povećanje > 100 puta i koji su bili opaženi u bolesnika činile su sljedeće supstitucije u genotipu 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) ili u genotipu 1b (Y93H). Udio takvih početnih NS5A RAV-ova koji se vidio pomoću detaljnog sekvencioniranja kretao se od vrlo malog (granična vrijednost testa = 1 %) do velikog (veći dio populacije plazme).

Supstitucija S282T povezana s rezistencijom na sofosbuvir nije bila otkrivena populacijskim ili detaljnim sekvencioniranjem u početnoj NS5B sekvenci ni u jednog bolesnika u ispitivanjima faze 3. SVR je postignut u sva 24 bolesnika (n = 20 s L159F+C316N; n = 1 s L159F; i n = 3 s N142T) koji su na početku imali varijante povezane s rezistencijom na NS5B nukleozidne inhibitore.

Odrasli - genotip 2, 3, 4, 5 i 6

Zbog ograničene veličine ispitivanja, utjecaj početnih NS5A RAV-ova na ishod liječenja bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 2, 3, 4, 5 ili 6 nije u potpunosti procijenjen. Nisu bile opažene velike razlike u ishodima ovisno o prisutnosti ili odsutnosti početnih NS5A RAV-ova.

Pedijatrijski bolesnici

Prisutnost NS5A i/ili NS5B RAV-ova prije liječenja nije utjecala na ishod liječenja jer su svi ispitanici s RAV-ovima prije liječenja postigli SVR12 i SVR24. Jedan osmogodišnji ispitanik s HCV-om genotipa 1a nije uspio postići SVR12 i nije imao RAV-ove za NS5A ili NS5B nukleozidne inhibitore na početku, a imao je NS5A RAV Y93H prilikom relapsa.

Ukrižena rezistencija

Ledipasvir je bio potpuno djelatan protiv supstitucije S282T u NS5B povezane s rezistencijom na sofosbuvir, dok su sve supstitucije u NS5A povezane s rezistencijom na ledipasvir bile potpuno osjetljive na sofosbuvir. I sofosbuvir i ledipasvir su bili potpuno djelatni protiv supstitucija povezanih s rezistencijom na druge direktno djelujuće antivirotike i različitim mehanizmom djelovanja, kao što su NS5B nenukleozidni inhibitori i NS3 inhibitori proteaze. Supstitucije NS5A koje nose rezistenciju na ledipasvir mogu smanjiti antivirusno djelovanje drugih inhibitora NS5A.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] bila je procijenjena u tri otvorena ispitivanja faze 3 s podacima dostupnima za ukupno 1950 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1. Tri ispitivanja faze 3 uključivala su jedno ispitivanje provedeno u bolesnika bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni (ION-3); jedno ispitivanje u bolesnika s cirozom i bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni (ION-1); i jedno ispitivanje u bolesnika s cirozom i bez ciroze u kojih je prethodna terapija režimom na temelju interferona bila neuspješna, uključujući režime koji su sadržavali inhibitor proteaze HCV-a (ION-2). Bolesnici u tim ispitivanjima imali su kompenziranu bolest jetre. Sva tri ispitivanja faze 3 procjenjivala su djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira s ribavirinom ili bez njega.

Trajanje liječenja bilo je fiksno u svakom ispitivanju. Vrijednosti HCV RNK u serumu tijekom kliničkih ispitivanja bile su mjerene pomoću testa COBAS TaqMan HCV (verzija 2.0), koji se koristi sa sustavom High Pure System. Ovaj je test imao donju granicu kvantifikacije (LLOQ) od 25 IU/ml. SVR bio je primarni ishod prema kojem se određivala stopa izlječenja HCV-a, koje se definiralo kao HCV RNK manji od LLOQ 12 tjedana nakon završetka liječenja.

Odrasli bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni – ION-3 (ispitivanje 0108) - genotip 1

U ispitivanju ION-3 procjenjivalo se 8 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom ili bez njega te 12 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, bez ciroze, koji prethodno nisu bili liječeni. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od tri terapijske skupine i stratificirani prema genotipu HCV-a (1a *naspram* 1b).

Tablica 9: Demografske i početne značajke u ispitivanju ION-3

Raspodjela bolesnika	LDV/SOF 8 tjedana (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 tjedana (n = 216)	LDV/SOF 12 tjedana (n = 216)	UKUPNO (n = 647)
Dob (godine): medijan (raspon)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Muški spol	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Rasa: Crnci/ Afroamerikanci	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Bijelci	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotip 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
IL28CC genotip	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)

Raspodjela bolesnika	LDV/SOF 8 tjedana (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 tjedana (n = 216)	LDV/SOF 12 tjedana (n = 216)	UKUPNO (n = 647)
<i>Metavir rezultat određen FibroTestom^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)
Ne može se protumačiti	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. U jednog bolesnika u terapijskoj skupini liječenoj 8 tjedana LDV/SOF-om nije bila potvrđena podvrsta genotipa 1.

b. Rezultati FibroTesta koji nisu nedostajali bili su mapirani na Metavir-rezultate prema sljedećem: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tablica 10: Stope odgovora u ispitivanju ION-3

	LDV/SOF 8 tjedana (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 tjedana (n = 216)	LDV/SOF 12 tjedana (n = 216)
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Ishod u bolesnika bez SVR</i>			
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/215	0/216	0/216
Relaps ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Ostalo ^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. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

b. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).

Osmotjedno liječenje ledipasvirom/sofosbuvrirom bez ribavirina nije bilo lošije od osmotjednog liječenja ledipasvirom/sofosbuvrirom s ribavirinom (terapijska razlika 0,9 %; 95 % interval pouzdanosti: -3,9 % do 5,7 %) i 12-tjednog liječenja ledipasvirom/sofosbuvrirom (terapijska razlika -2,3 %; 97,5 % interval pouzdanosti: -7,2 % do 3,6 %). Među bolesnicima s početnim HCV RNK < 6 milijuna IU/ml, SVR je bio 97 % (119/123) uz osmotjedno liječenje ledipasvirom/sofosbuvrirom i 96 % (126/131) uz 12-tjedno liječenje ledipasvirom/sofosbuvrirom.

Tablica 11: Stope relapsa prema početnim značajkama u ispitivanju ION-3, populacija s virološkim neuspjehom*

	LDV/SOF 8 tjedana (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 tjedana (n = 210)	LDV/SOF 12 tjedana (n = 211)
<i>Spol</i>			
muški	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>Početni HCV RNK^a</i>			
HCV RNK < 6 milijuna IU/ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV RNK ≥ 6 milijuna IU/ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Bolesnici izgubljeni iz praćenja ili koji su povukli pristanak bili su isključeni.

a. Vrijednosti HCV RNK bile su utvrđene pomoću testa Roche TaqMan; HCV RNK bolesnika može se razlikovati od posjeta do posjeta.

Odrasli s cirozom ili bez nje koji prethodno nisu bili liječeni – ION-1 (ispitivanje 0102) - genotip 1
Ispitivanje ION-1 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje kojim se procijenilo 12 i 24 tjedna liječenja ledipasvirom/sofosbuvrirom s ribavirinom ili bez njega u 865 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, uključujući one s cirozom (randomizirani u omjeru 1:1:1:1), koji prethodno

nisu bili liječeni. Randomizacija je bila stratificirana prema prisutnosti ili odsutnosti ciroze i genotipu HCV-a (1a *naspram* 1b).

Tablica 12: Demografske i početne značajke u ispitivanju ION-1

Raspodjela bolesnika	LDV/SOF 12 tjedana (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 tjedana (n = 217)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 tjedna (n = 217)	UKUPNO (n = 865)
Dob (godine): medijan (raspon)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Muški spol	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Rasa: Crnci/ Afroamerikanci	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Bijelci	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>Metavir rezultat određen Fibro Testom^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)
Ne može se protumačiti	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

- a. U dva bolesnika u terapijskoj skupini liječenoj 12 tjedana LDV/SOF-om, jednog bolesnika u skupini liječenoj 12 tjedana LDV/SOF + RBV-om, dva bolesnika u terapijskoj skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF-om i dva bolesnika u terapijskoj skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF+RBV-om nije bila potvrđena podvrsta genotipa 1.
- b. Rezultati FibroTesta koji nisu nedostajali bili su mapirani na Metavir-rezultate prema sljedećem: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tablica 13: Stope odgovora u ispitivanju ION-1

	LDV/SOF 12 tjedana (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 tjedana (n = 217)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 tjedna (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Ishod u bolesnika bez SVR</i>				
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/213 ^a	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Relaps ^b	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Ostalo ^c	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>Stope SVR-a u odabranim podskupinama</i>				
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	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. Jedan je bolesnik bio isključen iz terapijske skupine liječene 12 tjedana LDV/SOF-om i jedan je bolesnik bio isključen iz terapijske skupine liječene 24 tjedna LDV/SOF+RBV jer su imali CHC uzrokovan genotipom 4.
- b. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RНК < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.
- c. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).
- d. Bolesnici bez podatka o statusu ciroze bili su isključeni iz analize ove podskupine.

Prethodno liječeni odrasli s cirozom ili bez nje – ION-2 (ispitivanje 0109) - genotip 1

ION-2 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje kojim se procijenilo 12 i 24 tjedna liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom ili bez njega u bolesnika (randomiziranih u omjeru 1:1:1:1) s cirozom ili bez nje zaraženih HCV-om genotipa 1 u kojih je prethodna terapija režimom na temelju interferona bila neuspješna, uključujući režime koji su sadržavali inhibitor proteaze HCV-a. Randomizacija je bila stratificirana prema prisutnosti ili odsutnosti ciroze, genotipu HCV-a (1a *naspram* 1b) i odgovoru na prethodnu terapiju HCV-a (relaps/proboj *naspram* bez odgovora).

Tablica 14: Demografske i početne značajke u ispitivanju ION-2

Raspodjela bolesnika	LDV/SOF 12 tjedana (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 tjedana (n = 111)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 tjedna (n = 111)	UKUPNO (n = 440)
Dob (godine): medijan (raspon)	56 (24-67)	57(27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Muški spol	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Rasa: Crnci/ Afroamerikanci	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Bijelci	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotip 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Prethodna terapija HCV-a</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
Inhibitor proteaze HCV- a + 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>Metavir rezultat određen FibroTestom^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)
Ne može se protumačiti	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

- a. Prethodno liječenje režimom na temelju nepegiliranog interferona bilo je neuspješno u jednog bolesnika u terapijskoj skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF-om i jednog bolesnika u skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF+RBV-om.
- b. Rezultati FibroTesta koji nisu nedostajali bili su mapirani na Metavir-rezultate prema sljedećem: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tablica 15: Stope odgovora u ispitivanju ION-2

	LDV/SOF 12 tjedana (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 tjedana (n = 111)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 tjedna (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Ishod u bolesnika bez SVR</i>				
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Relaps ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Ostalo ^b	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
<i>Stope SVR-a u odabranim podskupinama</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>Prethodna terapija HCV-a</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
Inhibitor proteaze HCV- a + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

- a. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RНК < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.
- b. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).
- c. Bolesnici bez podatka o statusu ciroze bili su isključeni iz analize ove podskupine.
- d. Metavir-rezultat = 4 ili rezultat po Ishaku ≥ 5 na biopsiji jetre ili rezultat FibroTesta $> 0,75$ i (APRI) > 2 .

Tablica 16 prikazuje stope relapsa kod 12-tjednih režima (s ribavirinom ili bez njega) za odabrane podskupine (vidjeti također prethodni dio „Utjecaj početnih varijanti HCV-a povezanih s rezistencijom na ishod liječenja“). Bolesnici bez ciroze imali su relaps samo u prisutnosti početnih NS5A RAV i tijekom terapije ledipasvirom/sofosbuvikom bez ribavirina. Bolesnici s cirozom imali su relaps uz oba režima te i u prisutnosti i odsutnosti početnih NS5A RAV.

Tablica 16: Stope relapsa u odabranim podskupinama u ispitivanju ION-2

	LDV/SOF 12 tjedana (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 tjedana (n = 111)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 tjedna (n = 111)
Broj bolesnika s odgovorom na kraju liječenja	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>Prisutnost početnih supstitucija u NS5A povezanih s rezistencijom^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. Ova 4 bolesnika bez ciroze s relapsom imala su početne polimorfizme NS5A povezane s rezistencijom.
b. Bolesnici bez podatka o statusu ciroze bili su isključeni iz analize ove podskupine.
c. Analiza (detaalnim sekvencioniranjem) je uključila polimorfizme NS5A povezane s rezistencijom koji su nosili > 2,5 puta veću promjenu u EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T i Y93C/F/H/N/S za infekciju HCV-om genotipa 1a i L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K i Y93C/H/N/S za infekciju HCV-om genotipa 1b).
d. 3/3 bolesnika imalo je cirozu.
e. 0/4 bolesnika imalo je cirozu.
f. Za jednog bolesnika u kojeg je virusno opterećenje postiglo < LLOQ na kraju liječenja nedostajali su početni podaci za NS5A i on je bio isključen iz analize.

Prethodno liječeni odrasli bolesnici s cirozom – SIRIUS – genotip 1

Ispitivanje SIRIUS uključilo je bolesnike s kompenziranom cirozom u kojih je prvo bila neuspješna terapija pegiliranim interferonom (PEG-IFN) + ribavirinom, a zatim je bio neuspješan režim koji se sastojao od pegiliranog interferona + ribavirina + inhibitora proteaze NS3/4A. Hiroza je bila definirana na temelju biopsije, Fibroscana (> 12,5 kPa) ili FibroTesta > 0,75 i indeksa omjera AST-a i trombocita (APRI) > 2.

U tom se ispitivanju (dvostruko slijepom i placebom kontroliranom) procijenilo liječenje ledipasvirom/sofosbuvikom (s placebom umjesto ribavirina) u trajanju od 24 tjedna *naspram* liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom u trajanju od 12 tjedana. Bolesnici u ovoj drugoj terapijskoj skupini primali su placebo (umjesto ledipasvira/sofosbuvira i ribavirina) tijekom prvih 12 tjedana, nakon čega je tijekom sljedećih 12 tjedana uslijedila terapija djelatnim tvarima na zaslijepljeni način. Bolesnici su bili stratificirani prema genotipu HCV-a (1a *naspram* 1b) i prethodnom terapijskom odgovoru (je li bio postignut HCV RNK < LLOQ).

Dvije terapijske skupine bile su slične po demografskim i početnim značajkama. Medijan dobi bio je 56 godina (raspon: od 23 do 77); 74 % bolesnika bili su muškarci; 97 % bili su bijelci; 63 % imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; 94 % imalo je ne-CC IL28B alele (CT ili TT).

Od 155 uključenih bolesnika, 1 je bolesnik prekinuo liječenje dok je uzimao placebo. Od preostala 154 bolesnika, njih ukupno 149 iz obje terapijske skupine postiglo je SVR12; 96 % (74/77) bolesnika u skupini liječenoj ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom tijekom 12 tjedana i 97 % (75/77) bolesnika u skupini liječenoj ledipasvirom/sofosbuvikom tijekom 24 tjedna. Svih 5 bolesnika koji nisu postigli SVR12 imalo je relaps nakon terapijskog odgovora na kraju liječenja (vidjeti dio “Rezistencija” – “U kliničkim ispitivanjima”, gore).

Prethodno liječeni odrasli u kojih je liječenje sofosbuvikom + ribavirinom ± PEG-IFN bilo neuspješno
Djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira u bolesnika u kojih je prethodno liječenje sofosbuvikom s ribavirinom ± PEG-IFN bilo neuspješno potkrijepljena je u dva klinička ispitivanja. U ispitivanju 1118, 44 bolesnika s infekcijom genotipom 1, uključujući 12 bolesnika s cirozom, u kojih je prethodno liječenje sofosbuvikom + ribavirinom + PEG-IFN-om ili sofosbuvikom + ribavirinom bilo neuspješno bila su liječena ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom tijekom 12 tjedana; SVR je iznosio 100 % (44/44). U ispitivanje ION-4 bilo je uključeno 13 bolesnika istovremeno zaraženih virusima HCV genotipa 1/HIV-1, uključujući 1 bolesnika s cirozom, u kojih je liječenje režimom

sofosbuvira s ribavirinom bilo neuspješno; SVR je iznosio 100 % (13/13) nakon 12 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom.

Odrasli istovremeno zaraženi HCV/HIV-om – ION-4

Ispitivanje ION-4 bilo je otvoreno kliničko ispitivanje kojim se procijenila sigurnost i djelotvornost liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom bez ribavirina tijekom 12 tjedana u bolesnika s CHC-om uzrokovanim HCV-om genotipa 1 ili 4 te istovremeno zaraženih virusom HIV-1, koji prethodno nisu bili liječeni i koji su prethodno bili liječeni. U bolesnika koji su prethodno bili liječeni, prethodno liječenje PEG-IFN + ribavirinom ± inhibitorom proteaze HCV-a ili sofosbuvikom + ribavirinom ± PEG-IFN bilo je neuspješno. Bolesnici su primali stabilnu antiretrovirusnu terapiju protiv virusa HIV-1 koja je uključivala emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat, primijenjen s efavirenzom, rilpivirinom ili raltegravinom.

Medijan dobi iznosio je 52 godine (raspon: od 26 do 72); 82 % bolesnika bili su muškarci; 61 % su bili bijelci; 34 % su bili crnci; 75 % ih je imalo infekciju HCV-om genotipa 1a; 2 % je imalo infekciju genotipa 4; 76 % je imalo ne-CC IL28B alele (CT ili TT); a 20 % je imalo kompenziranu cirozu. Prethodno je bilo liječeno 55 % bolesnika.

Tablica 17: Stope odgovora u ispitivanju ION-4.

	LDV/SOF 12 tjedana (n = 335)
SVR	96 % (321/335) ^a
<i>Ishod u bolesnika bez SVR</i>	
Virološki neuspjeh uz liječenje	< 1 % (2/335)
Relaps ^b	3 % (10/333)
Ostalo ^c	< 1 % (2/335)
<i>Stope SVR-a u odabranim podskupinama</i>	
Bolesnici s cirozom	94 % (63/67)
Prethodno liječeni bolesnici s cirozom	98 % (46/47)

a. U ispitivanje je bilo uključeno 8 bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 4; 8/8 ih je postiglo SVR12.

b. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

c. Ostalo uključuje bolesnike koji nisu postigli SVR i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).

Odrasli istovremeno zaraženi HCV/HIV-om – ERADICATE

ERADICATE je bilo otvoreno ispitivanje kojim se procijenilo 12 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom u 50 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1 i istovremenom HIV-infekcijom. Ni jedan bolesnik nije bio prethodno liječen terapijom protiv HCV-a i ni jedan nije imao cirozu; 26 % (13/50) bolesnika prethodno nije bilo liječeno antiretrovirusnim lijekovima protiv HIV-a, a 74 % (37/50) bolesnika istovremeno je primalo antiretrovirusnu terapiju protiv HIV-a. U vrijeme interim analize, u 40 bolesnika proteklo je 12 tjedana od liječenja, a SVR12 je bio 98 % (39/40).

Bolesnici koji čekaju transplantaciju jetre i poslije transplantacije jetre - SOLAR-1 i SOLAR-2

U dva otvorena klinička ispitivanja SOLAR-1 i SOLAR-2, procjenjivalo se 12-tjedno i 24-tjedno liječenje ledipasvirom/sofosbuvikom u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1 i 4, kojima je transplantirana jetra i/ili koji imaju dekompenziranu bolest jetre. Oba su ispitivanja bila identičnog ustroja. Bolesnici su bili uključeni u jednu od sedam skupina na temelju statusa transplantacije jetre i težine oštećenja funkcije jetre (vidjeti tablicu 18). Bolesnici s rezultatom CPT > 12 bili su isključeni. Unutar svake skupine, bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primjenu ledipasvira/sofosbuvira u kombinaciji s ribavirinom tijekom 12 ili 24 tjedna.

Demografske i početne značajke bile su slične u svim terapijskim skupinama. Medijan dobi 670 liječenih bolesnika bio je 59 godina (raspon: od 21 do 81 godine); 77 % bolesnika bili su muškarci; 91 % bili su bijelci; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 28 kg/m² (raspon: od 18 do 49 kg/m²); 94 % imalo je infekciju HCV-om genotipa 1, a 6 % imalo je infekciju HCV-om

genotipa 4; u 78 % bolesnika prethodna HCV terapija nije bila uspješna. Među bolesnicima koji su imali dekompenziranu cirozu (prije ili poslije transplantacije), 64 % imalo je pri probiru CPT stadij B, a 36 % CPT stadij C, 24 % imalo je početni rezultat na modelu za izračun završnog stadija bolesti jetre (engl. *Model for End Stage Liver Disease*, MELD) veći od 15.

Tablica 18: Kombinirane stope odgovora (SVR12) u ispitivanjima SOLAR-1 i SOLAR-2

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

- a. Dvanaest bolesnika transplantiranih prije 12. tjedna nakon liječenja, s HCV RNK < LLOQ na zadnjem mjerenju prije transplantacije bilo je isključeno iz analize.
b. Dva bolesnika koja nisu imala dekompenziranu cirozu i nisu bila podvrgnuta transplantaciji jetre isključena su jer nisu ispunjavali kriterije uključenja u bilo koju terapijsku skupinu.
c. CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = fibrozirajući kolestatski hepatitis. CPT A = CPT rezultat 5-6 (kompenzirani), CPT B = CPT rezultat 7-9 (dekompenzirani), CPT C = CPT rezultat 10-12 (dekompenzirani).

Od 40 bolesnika s genotipom 4 CHC uključenih u ispitivanja SOLAR-1 i SOLAR-2, SVR12 imalo je 92 % (11/12) i 100 % (10/10) ispitanika bez dekompenzirane ciroze poslije transplantacije te 60 % (6/10) i 75 % (6/8) bolesnika s dekompenziranom cirozom (prije i poslije transplantacije jetre) liječenih 12 odnosno 24 tjedna. Od 7 bolesnika koji nisu uspjeli postići SVR12, 3 su imala relaps, svi su imali dekompenziranu cirozu i bili su liječeni kombinacijom ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin 12 tjedana.

Kako bi se procijenio učinak SVR12 na funkciju jetre, za sve bolesnike s dekompenziranom cirozom (prije ili poslije transplantacije) koji su postigli SVR12 i za koje su bili dostupni podaci (n = 123), analizirane su promjene u rezultatu MELD i CPT od početnih vrijednosti do 12. tjedna nakon liječenja.

Promjena MELD rezultata: Među onima koji su postigli SVR12 u 12 tjedana liječenja kombinacijom ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, njih 57 % (70/123) imalo je poboljšanje, a u 19 % (23/123) nije bilo promjene u MELD rezultatu od početka do 12. tjedna nakon liječenja; od 32 bolesnika čiji je MELD rezultat bio ≥ 15 na početku, 59 % (19/32) imalo je u 12. tjednu nakon liječenja MELD rezultat < 15. Opaženo poboljšanje MELD rezultata uglavnom je bilo odraz poboljšanja ukupnog bilirubina.

Promjena CPT rezultata i stadija: Među onima koji su postigli SVR12 u 12 tjedana liječenja kombinacijom ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, poboljšanje CPT rezultata imalo je 60 % (74/123), a 34 % (42/123) nije imalo nikakvu promjenu CPT rezultata od početka do 12. tjedna nakon liječenja; od 32 bolesnika koji su na početku imali cirozu CPT stadija C, 53 % (17/32) imalo je u 12. tjednu nakon liječenja cirozu CPT stadija B; od 88 bolesnika koji su na početku imali cirozu CPT stadija B, 25 % (22/88) imalo je u 12. tjednu nakon liječenja cirozu CPT stadija A. Opaženo poboljšanje CPT rezultata uglavnom je bilo odraz poboljšanja ukupnog bilirubina i albumina.

Klinička djelotvornost i sigurnost kod genotipa 2, 3, 4, 5 i 6 (vidjeti također dio 4.4)

Ledipasvir/sofosbuvir procijenjen je za liječenje infekcije koja nije uzrokovana genotipom 1 u malim ispitivanjima faze 2, kako je sažeto prikazano niže.

Klinička ispitivanja uključila su bolesnike s cirozom ili bez nje, koji prethodno nisu bili liječeni ili u kojih je prethodno liječenje PEG-IFN + ribavirinom +/- inhibitorom proteaze HCV-a bilo neuspješno.

Za infekciju genotipom 2, 4, 5 i 6, terapija se sastojala od ledipasvira/sofosbuvira bez ribavirina, koja se davala 12 tjedana (tablica 19). Za infekciju genotipom 3, ledipasvir/sofosbuvir davao se s ribavirinom ili bez njega također 12 tjedana (tablica 20).

Tablica 19: Stope odgovora (SVR12) na ledipasvir/sofosbuvir tijekom 12 tjedana u bolesnika s infekcijom genotipom 2, 4, 5 i 6 HCV-a

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

a. TE: broj bolesnika koji su prethodno bili liječeni.

b. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

Tablica 20: Stope odgovora (SVR12) u bolesnika s infekcijom genotipom 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 tjedana		LDV/SOF 12 tjedana	
	SVR	Relaps ^a	SVR	Relaps ^a
<i>Prethodno nisu bili liječeni</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Bolesnici bez ciroze	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Bolesnici s cirozom	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Prethodno liječeni</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Bolesnici bez ciroze	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Bolesnici s cirozom	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: nije ispitano.

a. Nazivnik za relaps je broj bolesnika s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Ispitivanje 0154 bilo je otvoreno kliničko ispitivanje u kojem se procijenila sigurnost i djelotvornost 12-tjednog liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom u 18 bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1 s teškim oštećenjem bubrega, ali bez potrebe za dijalizom. Na početku ispitivanja, dva su bolesnika imala cirozu i srednja vrijednost eGFR bila je 24,9 ml/min (raspon: 9,0-39,6). SVR12 je postignut u 18/18 bolesnika.

Ispitivanje 4063 bilo je otvoreno kliničko ispitivanje s tri skupine ispitanika u kojem se procijenilo liječenje ledipasvirom/sofosbuvikom u trajanju od 8, 12 i 24 tjedna u ukupno 95 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) ili 6 (2 %) i s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu: 45 prethodno neliječenih bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1 bez ciroze primalo je ledipasvir/sofosbuvir tijekom 8 tjedana; 31 prethodno liječen bolesnik zaražen HCV-om genotipa 1 i prethodno neliječeni ili već liječeni bolesnici zaraženi HCV-om genotipa 2, 5 i 6 bez ciroze primali su ledipasvir/sofosbuvir tijekom 12 tjedana; a 19 bolesnika zaraženih HCV-om genotipa 1, 2 i 4 s kompenziranom cirozom primalo je ledipasvir/sofosbuvir tijekom 24 tjedna. Od ukupno 95 bolesnika, na početku ispitivanja njih 20 % imalo je cirozu, 22 % bilo je prethodno liječeno, 21 % imalo je transplantiran bubreg, 92 % bilo je na hemodijalizi, a 8 % na peritonejskoj dijalizi; srednja vrijednost trajanja dijalize iznosila je 11,5 godina (raspon: od 0,2 do 43,0 godine). Stope SVR-a u skupinama liječenima ledipasvirom/sofosbuvikom tijekom 8, 12 odnosno 24 tjedna bile su 93 % (42/45), 100 % (31/31) odnosno 79 % (15/19). Ni u jednog od sedmero bolesnika koji nisu postigli SVR12 nije zabilježen virološki neuspjeh ili relaps.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira u bolesnika zaraženih HCV-om u dobi od 3 i više godina procijenjena je u otvorenom kliničkom ispitivanju faze 2 u koje je bilo uključeno 226 bolesnika, od čega je 221 bolesnik bio s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, 2 bolesnika s CHC-om uzrokovanim

genotipom 3 i 3 bolesnika s CHC-om uzrokovanim genotipom 4 (ispitivanje 1116) (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2).

Bolesnici u dobi od 12 do < 18 godina:

Ledipasvir/sofosbuvir je procjenjivan u 100 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina s infekcijom HCV-om genotipa 1. Ukupno 80 bolesnika (n=80) prethodno nije bilo liječeno, a 20 bolesnika (n=20) već je bilo liječeno. Svi bolesnici liječeni su ledipasvirom/sofosbuvikom 12 tjedana.

Demografske i početne značajke bile su slične i u prethodno neliječenih i prethodno liječenih bolesnika. Medijan dobi bio je 15 godina (raspon: od 12 do 17); 63 % bolesnika bilo je ženskog spola; 91 % bolesnika bili su bijelci, 7 % crnci, a 2 % Azijci; 13 % bili su Hispano/Latinoamerikanci; srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 61,3 kg (raspon: od 33,0 do 126,0 kg); 55 % imalo je početne vrijednosti HCV RNK veće ili jednake 800 000 IU/ml; 81 % imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a, a 1 prethodno neliječeni bolesnik imao je ustanovljenu cirozu. Većina bolesnika (84 %) bila je zaražena vertikalnim prijenosom bolesti.

Stopa SVR12 iznosila je ukupno 98 % (98 % [78/80] u prethodno neliječenih bolesnika i 100 % [20/20] u prethodno liječenih bolesnika). Ukupno 2 od 100 bolesnika (2 %), oba prethodno neliječena, nisu postigla SVR12 (izgubljeni su iz praćenja). Nijedan bolesnik nije imao virološki neuspjeh.

Bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina:

Ledipasvir/sofosbuvir je procjenjivan u 92 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina s infekcijom HCV-om genotipa 1, 3 ili 4. Ukupno 72 bolesnika (78 %) prethodno nije bilo liječeno, a 20 bolesnika (22 %) već je bilo liječeno. Osamdeset devet bolesnika (87 bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1 i 2 bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 4) liječeno je ledipasvirom/sofosbuvikom 12 tjedana, 1 prethodno liječeni bolesnik s infekcijom HCV-om genotipa 1 i cirozom liječen je ledipasvirom/sofosbuvikom 24 tjedna, a 2 prethodno liječena bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 3 liječena su ledipasvirom/sofosbuvikom plus ribavirinom 24 tjedna. Medijan dobi bio je 9 godina (raspon: od 6 do 11); 59 % bolesnika bilo je muškog spola; 79 % bolesnika bili su bijelci, 8 % crnci, a 5 % Azijci; 10 % bili su Hispano/Latinoamerikanci; srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 32,8 kg (raspon: od 17,5 do 76,4 kg); 59 % imalo je početne vrijednosti HCV RNK veće ili jednake 800 000 IU/ml; 84 % imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; 2 bolesnika (1 prethodno neliječeni, 1 prethodno liječeni) su imala ustanovljenu cirozu. Većina bolesnika (97 %) bila je zaražena vertikalnim prijenosom bolesti.

Stopa SVR-a iznosila je ukupno 99 % (99 % [88/89], 100 % [1/1] i 100 % [2/2] u bolesnika liječenih ledipasvirom/sofosbuvikom 12 tjedana, odnosno ledipasvirom/sofosbuvikom 24 tjedna, odnosno ledipasvirom/sofosbuvikom plus ribavirinom 24 tjedna). Jedan prethodno neliječeni bolesnik s infekcijom HCV-om genotipa 1 i cirozom koji je liječen lijekom Harvoni tijekom 12 tjedana nije postigao SVR12 i doživio je relaps.

Bolesnici u dobi od 3 do < 6 godina:

Ledipasvir/sofosbuvir je procjenjivan u 34 bolesnika u dobi od 3 do < 6 godina s infekcijom HCV-om genotipa 1 (n = 33) ili genotipa 4 (n = 1). Svi bolesnici bili su prethodno neliječeni, a liječeni su ledipasvirom/sofosbuvikom 12 tjedana. Medijan dobi bio je 5 godina (raspon: od 3 do 5); 71 % bolesnika bilo je ženskog spola; 79 % bolesnika bili su bijelci, 3 % crnci, a 6 % Azijci; 18 % bili su Hispano/Latinoamerikanci; srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je 19,2 kg (raspon: od 10,7 do 33,6 kg); 56 % imalo je početne vrijednosti HCV RNK veće ili jednake 800 000 IU/ml; 82 % imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; nijedan bolesnik nije imao ustanovljenu cirozu. Svi bolesnici (100 %) bili su zaraženi vertikalnim prijenosom bolesti.

Stopa SVR-a iznosila je ukupno 97 % (97 % [32/33] u bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 1 i 100 % [1/1] u bolesnika s infekcijom HCV-om genotipa 4). Jedan bolesnik koji je prijevremeno prekinuo liječenje ispitivanim lijekom nakon pet dana zbog abnormalnog okusa lijeka nije postigao SVR.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene ledipasvira/sofosbuvira u bolesnika zaraženih HCV-om, medijan vršnih koncentracija ledipasvira u plazmi bio je opažen 4,0 sata nakon uzimanja doze. Sofosbuvir se brzo apsorbirao i medijan vršne koncentracije u plazmi opažen je ~ 1 sat nakon uzimanja doze. Medijan vršne koncentracije GS-331007 u plazmi bio je opažen 4 sata nakon uzimanja doze.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika zaraženih HCV-om, geometrijska srednja vrijednost AUC_{0-24} u stanju dinamičke ravnoteže za ledipasvir ($n = 2113$), sofosbuvir ($n = 1542$) i GS-331007 ($n = 2113$) iznosila je 7290, 1320 odnosno 12.000 ng•h/ml. C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže za ledipasvir, sofosbuvir i GS-331007 iznosila je 323, 618 odnosno 707 ng/ml. AUC_{0-24} i C_{max} sofosbuvira i GS-331007 bile su slične u zdravih odraslih ispitanika i bolesnika s HCV-infekcijom. U odnosu na one u zdravih ispitanika ($n = 191$), AUC_{0-24} i C_{max} ledipasvira u bolesnika zaraženih HCV-om iznosile su 24 % manje odnosno 32 % manje. AUC ledipasvira proporcionalna je dozi u rasponu doza od 3 do 100 mg. AUC sofosbuvira i GS-331007 bili su gotovo proporcionalni dozi u rasponu doza od 200 mg do 400 mg.

Utjecaj hrane

U odnosu na stanje natašte, primjena jedne doze ledipasvira/sofosbuvira s umjereno masnim ili visoko-masnim obrokom povećala je AUC_{0-inf} sofosbuvira za približno 2 puta, ali nije značajno utjecala na C_{max} sofosbuvira. Izloženosti GS-331007 i ledipasviru nisu bile promijenjene u prisutnosti ni jedne ni druge vrste obroka. Harvoni se može primjenjivati bez obzira na hranu.

Distribucija

Ledipasvir je > 99,8 % vezan za proteine ljudske plazme. Nakon jedne doze od 90 mg [^{14}C]-ledipasvira u zdravih ispitanika, omjer [^{14}C]-radioaktivnosti u krvi u odnosu na plazmu kretao se u rasponu između 0,51 i 0,66.

Sofosbuvir je približno 61-65 % vezan za proteine ljudske plazme i vezanje ne ovisi o koncentraciji lijeka u rasponu 1 µg/ml do 20 µg/ml. Vezanje GS-331007 za proteine u ljudskoj plazmi bilo je minimalno. Nakon jedne doze od 400 mg [^{14}C]-sofosbuvira u zdravih ispitanika, omjer [^{14}C]-radioaktivnosti u krvi u odnosu na plazmu bio je približno 0,7.

Biotransformacija

In vitro nije bio opažen mjerljivi metabolizam ledipasvira putem ljudskih CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Opažen je dokaz sporog oksidativnog metabolizma putem nepoznatog mehanizma. Nakon jedne doze od 90 mg [^{14}C]-ledipasvira, sistemska izloženost bila je gotovo isključivo posljedica izloženosti ishodišnom lijeku (> 98 %). Nepromijenjeni ledipasvir također je glavni oblik prisutan u stolici.

Sofosbuvir se opsežno metabolizira u jetri i nastaje farmakološki aktivan nukleozidni analog trifosfat GS-461203. Aktivni metabolit nije opažen. Put metaboličke aktivacije uključuje sekvencionalnu hidrolizu karboksilnog estera koju kataliziraju ljudski katepsin A ili karboksilesteraza 1 i cijepanje fosforamidata histidinskim trijadnim proteinom 1 koji veže nukleotide (engl. *histidine triad nucleotide-binding protein 1*) za kojom slijedi fosforilacija putem biosinteze pirimidinskih nukleotida. Defosforilacija dovodi do stvaranja nukleozidnog metabolita GS-331007 koji se ne može učinkovito ponovno fosforilirati i nema anti-HCV djelovanje *in vitro*. Kod ledipasvira/sofosbuvira, na GS-331007 otpada približno 85 % ukupne sistemske izloženosti.

Eliminacija

Nakon jedne peroralne doze od 90 mg [^{14}C]-ledipasvira, srednja vrijednost ukupno otkrivene [^{14}C]-radioaktivnosti u stolici i mokraći iznosila je 87 %, s time da je najviše radioaktivne doze

otkriveno u stolici (86 %). Na nepromijenjeni ledipasvir izlučen u stolici otpadala je srednja vrijednost od 70 % primijenjene doze, a na oksidativni metabolit M19 2,2 % doze. Ovi podaci ukazuju na to da je izlučivanje nepromijenjenog ledipasvira putem žuči glavni put eliminacije, dok je bubrežno izlučivanje manje važan put (približno 1 %). Medijan terminalnog poluvijeka ledipasvira nakon primjene ledipasvira/sofosbuvira natašte u zdravih dobrovoljaca iznosio je 47 sati.

Nakon jedne peroralne doze od 400 mg [^{14}C]-sofosbuvira, srednja vrijednost ukupno otkrivene doze bila je veća od 92 % i sastojala se od približno 80 % one otkrivene u mokraći, 14 % u stolici i 2,5 % u izdahnutom zraku. Veći dio doze sofosbuvira otkrivene u mokraći činio je GS-331007 (78 %), dok je 3,5 % bilo otkriveno kao sofosbuvir. Ovi podaci pokazuju da je bubrežni klirens glavni put eliminacije GS-331007 s time da se veliki dio izlučuje aktivno. Nakon primjene ledipasvira/sofosbuvira, medijan terminalnog poluvijeka sofosbuvira iznosio je 0,5 sati, a GS-331007 27 sati.

Ni ledipasvir niti sofosbuvir nisu supstrati prijenosnika za unos u jetru, prijenosnika organskih kationa (OCT)1, polipeptida za prijenos organskih aniona (OATP) 1B1 ili OATP1B3. GS-331007 nije supstrat bubrežnih prijenosnika koji uključuju prijenosnik organskih aniona (OAT)1, OAT3 ili OCT2.

Mogućnost utjecaja ledipasvira/sofosbuvira *in vitro* na druge lijekove

Pri koncentracijama koje se postižu u kliničkoj primjeni, ledipasvir nije inhibitor jetrenih prijenosnika, uključujući OATP 1B1 ili 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, prijenosnika za izbacivanje mnogih lijekova i toksičnih spojeva (MATE) 1, proteina odgovornog za rezistenciju na mnoge lijekove (MRP) 2 ili MRP4. Sofosbuvir i GS-331007 nisu inhibitori prijenosnika lijekova P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, a GS-331007 nije inhibitor OAT1, OCT2 i MATE1.

Sofosbuvir i GS-331007 nisu ni inhibitori niti induktori enzima CYP ili uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Rasa i spol

Nisu utvrđene nikakve klinički važne razlike u farmakokinetici ledipasvira, sofosbuvira i GS-331007 zbog rase. Nisu utvrđene nikakve klinički važne razlike u farmakokinetici sofosbuvira ili GS-331007 zbog spola. AUC i $C_{\max}$ ledipasvira bile su 77 % odnosno 58 % više u žena nego u muškaraca; međutim, odnos između spola i izloženosti ledipasviru nije se smatrao klinički važnim.

Starije osobe

Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika zaraženih HCV-om pokazala je da unutar analiziranog raspona dobi (18 do 80 godina), dob nije imala klinički važan učinak na izloženost ledipasviru, sofosbuviru ili GS-331007. Klinička ispitivanja ledipasvira/sofosbuvira uključila su 235 bolesnika (8,6 % od ukupnog broja bolesnika) u dobi od 65 i više godina.

Oštećenje bubrega

Sažeti prikaz utjecaja različitih stupnjeva oštećenja bubrega na izloženost komponentama lijeka Harvoni u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega, kako je opisano u nastavku, prikazan je u tablici 21.

Tablica 21: Utjecaj različitih stupnjeva oštećenja bubrega na izloženost (AUC) sofosbuviru, GS-331007 i ledipasviru u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega

	HCV-negativni ispitanici				Ispitanici s infekcijom HCV-om		
	Blago oštećenje bubrega (eGFR $\geq$ 50 i < 80 ml/min/1,73 m ²)	Umjereno oštećenje bubrega (eGFR $\geq$ 30 i < 50 ml/min/1,73 m ²)	Teško oštećenje bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD koji zahtijeva dijalizu		Teško oštećenje bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD koji zahtijeva dijalizu
				Doza 1 h prije dijalize	Doza 1 h poslije dijalize		
Sofosbuvir	1,6 puta↑	2,1 puta↑	2,7 puta↑	1,3 puta↑	1,6 puta↑	~2 puta↑	1,9 puta↑
GS-331007	1,6 puta↑	1,9 puta↑	5,5 puta↑	$\geq$ 10 puta↑	$\geq$ 20 puta↑	~6 puta↑	23 puta↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6 puta↑

↔ nema klinički relevantne promjene u izloženosti ledipasviru.

Farmakokinetika ledipasvira bila je ispitana u HCV-negativnih odraslih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min prema Cockcroft-Gaultu, medijan [raspon] CrCl 22 [17-29] ml/min) nakon jedne doze od 90 mg ledipasvira.

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana u HCV-negativnih odraslih bolesnika s blagim (eGFR $\geq$ 50 i < 80 ml/min/1,73 m²), umjerenim (eGFR $\geq$ 30 i < 50 ml/min/1,73 m²), teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) i bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su trebali hemodijalizu, nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom bubrega (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 se učinkovito odstranjuje hemodijalizom uz koeficijent ekstrakcije od približno 53 %. Nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira, tijekom 4 sata hemodijalize uklonilo se 18 % primijenjene doze sofosbuvira.

U odraslih bolesnika zaraženih HCV-om s teškim oštećenjem bubrega koji su liječeni ledipasvirom/sofosbuvirom tijekom 12 tjedana (n = 18), farmakokinetika ledipasvira, sofosbuvira i GS-331007 bila je u skladu s onom opaženom u HCV-negativnih bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Farmakokinetika ledipasvira, sofosbuvira i GS-331007 ispitana je u ispitivanjima ledipasvira/sofosbuvira faze 2/3 u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om s ESRD-om koji je zahtijevao dijalizu liječenih ledipasvirom/sofosbuvirom (n = 94) u trajanju od 8, 12 ili 24 tjedna te uspoređenih s bolesnicima bez oštećenja bubrega.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika ledipasvira bila je ispitana u HCV-negativnih odraslih bolesnika s teškim oštećenjem jetre (CPT stadij C) nakon jedne doze od 90 mg ledipasvira. Izloženost ledipasviru u plazmi (AUC_{inf}) bila je slična u bolesnika s teškim oštećenjem jetre i kontrolnih bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom. Analiza populacijske farmakokinetike u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om pokazala je da ciroza (uključujući dekompenziranu cirozu) nije imala klinički važan utjecaj na izloženost ledipasviru.

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana nakon 7 dana doziranja 400 mg sofosbuvira u odraslih bolesnika zaraženih HCV-om s umjerenim i teškim oštećenjem jetre (CPT stadij B i C). U odnosu na bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom, AUC₀₋₂₄ sofosbuvira bila je 126 % odnosno 143 % viša kod umjerenog i teškog oštećenja funkcije jetre, dok je AUC₀₋₂₄ GS-331007 bila 18 % odnosno 9 % viša. Analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika zaraženih HCV-om pokazala je da ciroza (uključujući dekompenziranu cirozu) nije imala klinički važan utjecaj na izloženost sofosbuviru i GS-331007.

Tjelesna težina

Tjelesna težina nije imala značajnog utjecaja na izloženost sofosbuviru prema analizi populacijske farmakokinetike. Izloženost ledipasviru smanjuje se s povećanjem tjelesne težine, ali taj se utjecaj ne smatra klinički važnim.

Pedijatrijska populacija

Izloženost ledipasviru, sofosbuviru i GS-331007 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 i više godina bila je slična onoj u odraslih u ispitivanjima faze 2/3 nakon primjene ledipasvira/sofosbuvira. Vrijednosti 90%-tnog intervala pouzdanosti omjera geometrijske srednje vrijednosti najmanjih kvadrata za sve PK parametre koji su od interesa, sadržani su u unaprijed određenim granicama sličnosti od < 2 puta (50% do 200%), s izuzetkom za C_{tau} ledipasvira kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina, gdje je vrijednost bila 84% veća (90% CI: 168% do 203%) i nije se smatrala klinički značajnom.

Farmakokinetika ledipasvira, sofosbuvira i GS-331007 nije ustanovljena u pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 3 godine (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ledipasvir

U ispitivanjima na štakorima i psima nisu utvrđeni ciljni organi toksičnosti ledipasvira pri AUC izloženostima približno 7 puta većim od izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Ledipasvir nije bio genotoksičan u bateriji testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test bakterijske mutagenosti, kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima iz periferne krvi i *in vivo* mikronukleusni test u štakora.

Ledipasvir nije bio kancerogen u 26-tjednom ispitivanju na rasH2 transgeničnim miševima i u 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora pri izloženostima koje su u miševa bile do 26 puta veće, a u štakora 8 puta veće od izloženosti ljudi.

Ledipasvir nije imao štetne učinke na parenje i plodnost. U ženki štakora, srednja vrijednost broja žutih tijela i mjesta implantacije bili su nešto sniženi pri izloženostima majke 6 puta većim od izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Pri dozi bez vidljivog učinka, AUC izloženost ledipasviru bila je približno 7 puta veća u mužjaka i 3 puta veća u ženki od izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Nisu bili opaženi teratogeni učinci ledipasvira u ispitivanjima njegove razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima.

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju na štakorima, pri dozi toksičnoj za majku, potomstvo štakora je tijekom razvoja pokazalo prosječno smanjenu tjelesnu težinu i smanjeno povećanje tjelesne težine kad je bilo izloženo *in utero* (putem primjene u majke) i tijekom laktacije (putem majčinog mlijeka) kod izloženosti majke 4 puta većoj od izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Nije bilo učinaka na preživljenje, fizički i bihevioralni razvoj te reproduktivne sposobnosti potomstva pri izloženostima majke sličnim izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Kad se primjenjivao u ženki štakora tijekom laktacije, ledipasvir je bio otkriven u plazmi dojenih štakora vjerojatno zbog izlučivanja ledipasvira u mlijeko.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Studije procjene rizika za okoliš pokazale su da ledipasvir može biti postojan i vrlo bioakumulativan (vPvB) u okolišu (vidjeti dio 6.6)

Sofosbuvir

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze u štakora i psa, visoke doze diastereomerne mješavine u omjeru 1:1 uzrokovale su štetne učinke na jetru (pas) i srce (štakor) i gastrointestinalne reakcije (pas). Izloženost sofosbuviru u ispitivanjima na glodavcima nije se mogla otkriti, vjerojatno zbog jake aktivnosti esteraze; međutim, izloženost glavnom metabolitu GS-331007 u dozama koje uzrokuju štetne učinke bila je 16 puta (štakor) i 71 puta (pas) veća od kliničke izloženosti kod doze od 400 mg sofosbuvira. U ispitivanjima kronične toksičnosti nisu opaženi nikakvi nalazi na jetri ili srcu pri izloženostima koje su 5 puta (štakor) i 16 puta (pas) veće od kliničke izloženosti. U ispitivanjima kancerogenosti u trajanju od 2 godine nisu opaženi nikakvi nalazi na jetri ili srcu pri izloženostima koje su 17 puta (miš) i 9 puta (štakor) veće od kliničke izloženosti.

Sofosbuvir nije bio genotoksičan u bateriji testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test bakterijske mutagenosti, kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima iz periferne krvi i *in vivo* mišji mikronukleusni test.

Ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora ne pokazuju nikakvu kancerogenost sofosbuvira primijenjenog u dozama do 600 mg/kg na dan u miša i 750 mg/kg na dan u štakora. Izloženost GS-331007 u ovim ispitivanjima bila je do 17 puta (miš) i 9 puta (štakor) veća od kliničke izloženosti kod doze od 400 mg sofosbuvira.

Sofosbuvir nije imao učinaka na embriofetalnu održivost ili na plodnost u štakora i nije bio teratogen u ispitivanjima razvojne toksičnosti u štakora i kunića. Nisu zabilježeni štetni učinci na ponašanje, reprodukciju ili razvoj mladunčadi štakora. U ispitivanjima na kunićima izloženost sofosbuviru bila je 6 puta veća od očekivane kliničke izloženosti. U ispitivanjima na štakorima, izloženost sofosbuviru nije se mogla odrediti, ali granice izloženosti na temelju glavnog metabolita u ljudi bile su približno 5 puta veće od kliničke izloženosti kod doze od 400 mg sofosbuvira.

Tvari koje potječu od sofosbuvira prolazile su kroz placentu u skotnih ženki štakora i u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgre granula

kopovidon
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
butilirani metakrilat kopolimer, osnovni
talk
silicijev dioksid, koloidni bezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Harvoni 33,75 mg/150 mg i 45 mg/200 mg obložene granule isporučuju se u vrećicama od poliestera/aluminija/polietilena u kartonskim kutijama. Jedna kutija sadrži 28 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ovaj lijek može predstavljati opasnost za okoliš (vidjeti dio 5.3).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. studenog 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 01. kolovoza 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE I KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 90 mg ledipasvira i 400 mg sofosbuvira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i boju *sunset yellow FCF* (E110). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta.
84 (3 boce s 28) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/958/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/14/958/002 84 (3 boce s 28) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obložene tablete [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE I KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Harvoni 45 mg/200 mg filmom obložene tablete
ledipasvir/sofosbuvir

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg ledipasvira i 200 mg sofosbuvira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/958/003 28 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Harvoni 45 mg/200 mg filmom obložene tablete [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE NA KUTIJI

1. NAZIV LIJEKA

Harvoni 33,75 mg/150 mg obložene granule u vrećici
ledipasvir/sofosbuvir

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica obloženih granula sadrži 33,75 mg ledipasvira i 150 mg sofosbuvira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 vrećica u kutiji.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/958/004 28 vrećica

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Harvoni 33,75 mg/150 mg obložene granule u vrećici [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Harvoni 33,75 mg/150 mg obložene granule u vrećici
ledipasvir/sofosbuvir
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE < OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

GILEAD

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

OZNAČIVANJE NA KUTIJI

1. NAZIV LIJEKA

Harvoni 45 mg/200 mg obložene granule u vrećici
ledipasvir/sofosbuvir

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica obloženih granula sadrži 45 mg ledipasvira i 200 mg sofosbuvira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 vrećica u kutiji.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/958/005 28 vrećica

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Harvoni 45 mg/200 mg obložene granule u vrećici [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA

Harvoni 45 mg/200 mg obložene granule u vrećici
ledipasvir/sofosbuvir
Primjena kroz usta.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE < OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

GILEAD

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obložene tablete

Harvoni 45 mg/200 mg filmom obložene tablete
ledipasvir/sofosbuvir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Harvoni i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Harvoni
3. Kako uzimati Harvoni
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Harvoni
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Ako je lijek Harvoni propisan Vašem djetetu, tada se sve informacije navedene u ovoj uputi odnose na Vaše dijete (u tom slučaju čitajte „Vaše dijete“ umjesto „Vi“)

1. Što je Harvoni i za što se koristi

Harvoni je lijek koji sadrži djelatne tvari ledipasvir i sofosbuvir. Harvoni se koristi za liječenje kronične (dugotrajne) infekcije virusom hepatitisa C u **odraslih i djece u dobi od 3 i više godina**.

Hepatitis C je virusna infekcija jetre. Djelatne tvari u ovom lijeku djeluju zajedno tako što blokiraju dva različita proteina koja su virusu potrebna za rast i umnažanje i time omogućuju trajno uklanjanje infekcije iz tijela.

Harvoni se ponekad uzima s drugim lijekom, ribavirinom.

Vrlo je važno da pročitate i upute o lijeku za druge lijekove koje ćete uzimati s lijekom Harvoni. Ako imate bilo kakvih pitanja o ovim lijekovima, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Harvoni

Nemojte uzimati Harvoni

- **ako ste alergični** na ledipasvir, sofosbuvir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6 ove upute).
- **ako trenutno uzimate neki od sljedećih lijekova:**
 - **rifampicin i rifabutin** (antibiotici koji se primjenjuju za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
 - **gospinu travu** (biljni lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije);
 - **karbamazepin, fenobarbital i fenitoin** (lijekovi koji se primjenjuju za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja);
 - **rosuvastatin** (lijek koji se primjenjuje za liječenje visokog kolesterola).

➔ Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, **nemojte uzimati Harvoni i odmah obavijestite svog liječnika.**

Upozorenja i mjere opreza

Vaš će liječnik znati imate li neko od sljedećih stanja. To će se uzeti u obzir prije nego započne liječenje lijekom Harvoni.

- **druge tegobe s jetrom** osim hepatitisa C, na primjer:
 - **ako čekate na transplantaciju jetre;**
 - **ako imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B**, jer će Vas liječnik možda htjeti pobliže pratiti;
- **tegobe s bubrežima ili ako se liječite dijalizom**, budući da Harvoni nije u potpunosti ispitan u bolesnika koji imaju teške tegobe s bubrežima;
- **uzimate terapiju za HIV-infekciju**, budući da bi Vas liječnik možda htio pažljivije pratiti.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Harvoni ako:

- trenutno uzimate ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali lijek amiodaron za liječenje nepravilnih otkucaja srca, jer on može uzrokovati po život opasno usporavanje otkucaja srca. Vaš liječnik može razmotriti druge terapije ako ste uzimali ovaj lijek. Ako je liječenje lijekom Harvoni neophodno, možda će Vam biti potrebno dodatno pratiti rad srca.
- imate šećernu bolest. Nakon što počnete uzimati lijek Harvoni, možda ćete trebati pažljivije pratiti razinu glukoze u krvi i/ili prilagoditi lijek protiv šećerne bolesti. U nekih bolesnika sa šećernom bolesti zabilježene su niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) nakon početka liječenja lijekovima kao što je Harvoni.

Odmah obavijestite svojeg liječnika ako trenutno uzimate ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali bilo kakve lijekove za srčane probleme i tijekom liječenja osjetite:

- usporene ili nepravilne otkucaje srca, odnosno probleme sa srčanim ritmom
- nedostatak zraka ili pogoršanje postojećeg stanja nedostatka zraka
- bol u prsnoj koži
- ošamućenost
- lupanje srca
- skoru nesvjesticu ili nesvjesticu

Krvne pretrage

Liječnik će Vam napraviti krvne pretrage prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Harvoni. Razlog tome je taj da:

- Vaš liječnik može odlučiti trebate li uzimati Harvoni i koliko dugo;
- Vaš liječnik može potvrditi da Vam liječenje djeluje i da više nemate virus hepatitisa C.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci u dobi ispod 3 godine. Primjena lijeka Harvoni u djece ispod 3 godine nije još ispitana.

Drugi lijekovi i Harvoni

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Varfarin i drugi slični lijekovi pod nazivom antagonisti vitamina K koji se primjenjuju za razrjeđivanje krvi. Vaš će liječnik možda trebati povećati učestalost krvnih pretraga kako bi provjerio kako se Vaša krv zgrušava.

Liječenjem hepatitisa C može se promijeniti funkcija Vaše jetre, što pak može utjecati na druge lijekove (npr. lijekove koji se primjenjuju za potiskivanje aktivnosti imunološkog sustava, itd.). Vaš će liječnik možda morati pažljivo pratiti druge lijekove koje uzimate i prilagoditi njihovu dozu nakon što počnete uzimati lijek Harvoni.

Ako niste sigurni u vezi s uzimanjem drugih lijekova, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Neki lijekovi ne smiju se uzimati s lijekom Harvoni:

- **Nemojte uzimati nijedan drugi lijek koji sadrži sofosbuvir, što je jedna od djelatnih tvari u lijeku Harvoni.**
- **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:
 - **amiodaron**, koji se koristi za liječenje nepravilnih otkucaja srca
 - **tenofovirdizoproksilfumarat** ili bilo koji lijek koji sadrži tenofovirdizoproksilfumarat, koji se primjenjuje za liječenje HIV-infekcije
 - **digoksin** koji se primjenjuje za liječenje srčanih bolesti
 - **dabigatran** koji se primjenjuje za razrjeđivanje krvi
 - **statine** koji se primjenjuju za liječenje visokog kolesterola
 - **rifapentin** (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu)
 - **okskarbazepin** (lijek koji se primjenjuje za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
 - **tipranavir** (primjenjuje se za liječenje HIV-infekcije).

Uzimanje lijeka Harvoni s bilo kojim od ovih lijekova može spriječiti pravilno djelovanje Vaših lijekova ili pogoršati neke nuspojave. Liječnik će Vam možda trebati dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate.

- **Potražite savjet liječnika ili ljekarnika** ako uzimate lijekove koji se primjenjuju za liječenje **želučanog vrieda, žgaravice ili povrata kiseline**. To uključuje:
 - antacide (kao što su aluminijev/magnezijev hidroksid ili kalcijev karbonat). Njih treba uzeti najmanje 4 sata prije ili 4 sata poslije lijeka Harvoni;
 - inhibitore protonske pumpe (kao što je omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol). Njih treba uzimati u isto vrijeme kad i Harvoni. Nemojte uzimati inhibitore protonske pumpe prije lijeka Harvoni. Liječnik Vam može dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate;
 - antagoniste H₂-receptora (kao što su famotidin, cimetidin, nizatidin ili ranitidin). Liječnik Vam može dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate.

Ovi lijekovi mogu smanjiti količinu ledipasvira u Vašoj krvi. Ako uzimate jedan od ovih lijekova, Vaš će Vam liječnik dati drugi lijek za želučani vried, žgaravicu ili vraćanje kiseline iz želuca u jednjak (refluks) ili preporučiti kako i kada da uzimate taj lijek.

Trudnoća i kontracepcija

Učinci lijeka Harvoni tijekom trudnoće nisu poznati. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća se mora izbjegavati ako se Harvoni uzima zajedno s ribavirinom. Vrlo je važno da izrazito pažljivo pročitate dio „Trudnoća“ u uputi o lijeku za ribavirin. Ribavirin može izazvati teška oštećenja kod nerođenog djeteta. Stoga se moraju poduzeti posebne mjere opreza kod spolnih odnosa ako postoji mogućnost začeća.

- Vi ili Vaš(a) partner(ica) morate primjenjivati učinkovitu metodu kontrole začeca tijekom i neko vrijeme nakon liječenja lijekom Harvoni zajedno s ribavirinom. Vrlo je važno da izrazito pažljivo pročitate dio “Trudnoća” u uputi o lijeku za ribavirin. Upitajte Vašeg liječnika koja je učinkovita metoda kontracepcije pogodna za Vas.
- Ako Vi ili Vaša partnerica zatrudnite tijekom liječenja lijekom Harvoni i ribavirinom ili u mjesecima nakon liječenja, morate se odmah obratiti Vašem liječniku.

Dojenje

Nemojte dojeti tijekom liječenja lijekom Harvoni. Nije poznato prelaze li ledipasvir ili sofosbuvir, dvije djelatne tvari u lijeku Harvoni, u majčino mlijeko kod ljudi.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjećate umor nakon uzimanja lijeka Harvoni, nemojte se baviti aktivnostima koje zahtijevaju koncentraciju, npr. nemojte upravljati vozilima i strojevima ni voziti bicikl.

Harvoni 90 mg/400 mg i 45 mg/200 mg filmom obložene tablete sadrže laktozu

- Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obložene tablete sadrže boju *sunset yellow FCF* (E110), koja može izazvati alergijske reakcije

- Prije uzimanja ovog lijeka, obavijestite svog liječnika ako ste alergični na boju *sunset yellow FCF* koja još nosi oznaku “E110”.

Harvoni sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Harvoni

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza

Harvoni se mora uzimati u skladu s uputama Vašeg liječnika. Preporučena doza lijeka Harvoni u odraslih osoba je jedna filmom obložena tableta od 90 mg/400 mg jedanput na dan. Liječnik će Vam reći koliko tjedana trebate uzimati Harvoni.

Preporučena doza lijeka Harvoni u djece u dobi od 3 i više godina temelji se na težini. Lijek Harvoni uzimajte u skladu s uputama Vašeg liječnika.

Tabletu(e) progutajte cijelu s hranom ili bez nje. Nemojte žvakati, drobiti niti lomiti tabletu, jer je vrlo gorkog okusa. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako imate poteškoće s gutanjem tableta.

Ako uzimate antacid, uzmite ga najmanje 4 sata prije ili najmanje 4 sata poslije lijeka Harvoni.

Ako uzimate inhibitor protonske pumpe, uzmite inhibitor protonske pumpe u isto vrijeme kad i Harvoni. Nemojte ga uzeti prije lijeka Harvoni.

Ako povraćate nakon uzimanja lijeka Harvoni, to može utjecati na količinu lijeka Harvoni u Vašoj krvi. To može oslabiti djelovanje lijeka Harvoni.

- Ako povratite u razdoblju **kraćem od 5 sati nakon** uzimanja lijeka Harvoni, uzmite drugu dozu.

- Ako povratite nakon **više od 5 sati nakon** uzimanja lijeka Harvoni, ne trebate uzeti drugu dozu prije sljedeće doze prema rasporedu.

Ako uzmete više lijeka Harvoni nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više od preporučene doze, trebate se odmah obratiti svom liječniku ili otići u najbližu hitnu službu po savjet. Ponesite bocu s tabletama sa sobom tako da možete lako opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Harvoni

Važno je da ne propustite uzeti dozu ovog lijeka.

Ako propustite uzeti dozu, izračunajte koliko je vremena prošlo otkad ste zadnji put uzeli Harvoni:

- **Ako to opazite u roku od 18 sati** od vremena kad obično uzimate Harvoni, morate što prije uzeti dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako je prošlo 18 sati ili više** od vremena kad obično uzimate Harvoni, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u malom vremenskom razmaku).

Nemojte prestati uzimati Harvoni

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam je tako rekao liječnik. Vrlo je važno da dovršite cijelu kuru liječenja kako bi lijek imao najveću mogućnost izliječiti infekciju virusom hepatitisa C.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave. Ako uzimate Harvoni, možete dobiti jednu ili više sljedećih nuspojava:

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- umor

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- osip

Ostale nuspojave koje se mogu opaziti tijekom liječenja lijekom Harvoni

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- oticanje lica, usana, jezika ili grla (angioedem).

Ostale nuspojave koje se mogu opaziti tijekom liječenja sofosbuvrom:

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- široko rasprostranjen, težak osip kod kojeg se koža guli i koji može biti popraćen vrućicom, simptomima nalik gripi, mjehurićima u ustima, na očima i/ili na genitalijama (Stevens-Johnsonov sindrom).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Harvoni

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza “Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Harvoni sadrži

- **Djelatne tvari su** ledipasvir i sofosbuvir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 90 mg ledipasvira i 400 mg sofosbuvira ili 45 mg ledipasvira i 200 mg sofosbuvira.
- **Drugi sastojci su**
Jezgra tablete:
Kopovidon, laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, silicijev dioksid, koloidni bezvodni, magnezijev stearat.

Film ovojnica:
poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid, makrogol, talk, a tableta od 90 mg/400 mg sadrži i boju *sunset yellow FCF* (E110).

Kako Harvoni izgleda i sadržaj pakiranja

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obložene tablete narančaste su tablete u obliku romba, s utisnutim “GSI” na jednoj strani i “7985” na drugoj strani. Tableta je dugačka otprilike 19 mm i široka 10 mm.

Harvoni 45 mg/400 mg filmom obložene tablete bijele su tablete u obliku kapsule, s utisnutim “GSI” na jednoj strani i “HRV” na drugoj strani. Tableta je dugačka otprilike 14 mm i široka 7 mm.

Jedna boca sadrži silikagel kao sredstvo za sušenje koje se mora držati u boci kao pomoć u zaštiti tableta. Silikagel kao sredstvo za sušenje nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

- kutije koje sadrže 1 bocu s 28 filmom obloženih tableta za filmom obložene tablete od 90 mg/400 mg i 45 mg/200 mg.
- kutije koje sadrže 3 boce s 28 (84) filmom obloženih tableta samo za filmom obložene tablete od 90 mg/400 mg. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Harvoni 33,75 mg/150 mg obložene granule u vrećici
Harvoni 45 mg/200 mg obložene granule u vrećici
ledipasvir/sofosbuvir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Harvoni i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Harvoni
3. Kako uzimati Harvoni
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Harvoni
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Ako je lijek Harvoni propisan Vašem djetetu, tada se sve informacije u ovoj uputi odnose na Vaše dijete (u tom slučaju čitajte „Vaše dijete“ umjesto „Vi“)

1. Što je Harvoni i za što se koristi

Harvoni granule su lijek koji sadrži djelatne tvari ledipasvir i sofosbuvir, a primjenjuju se u obliku granula. Harvoni se koristi za liječenje kronične (dugotrajne) infekcije virusom hepatitisa C u **odraslih i djece u dobi od 3 i više godina**.

Hepatitis C je virusna infekcija jetre. Djelatne tvari u ovom lijeku djeluju zajedno tako što blokiraju dva različita proteina koja su virusu potrebna za rast i umnažanje i time omogućuju trajno uklanjanje infekcije iz tijela.

Harvoni se ponekad uzima s drugim lijekom, ribavirinom.

Vrlo je važno da pročitate i upute o lijeku za druge lijekove koje ćete uzimati s lijekom Harvoni. Ako imate bilo kakvih pitanja o ovim lijekovima, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Harvoni

Nemojte uzimati Harvoni

- **ako ste alergični** na ledipasvir, sofosbuvir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6 ove upute).
- **ako trenutno uzimate neki od sljedećih lijekova:**
 - **rifampicin i rifabutin** (antibiotici koji se primjenjuju za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
 - **gospinu travu** (biljni lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije);
 - **karbamazepin, fenobarbital i fenitoin** (lijekovi koji se primjenjuju za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja);

- **rosuvastatin** (lijek koji se primjenjuje za liječenje visokog kolesterola).

➔ Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, **nemojte uzimati Harvoni i odmah obavijestite svog liječnika.**

Upozorenja i mjere opreza

Vaš će liječnik znati imate li neko od sljedećih stanja. To će se uzeti u obzir prije nego započne liječenje lijekom Harvoni.

- **druge tegobe s jetrom** osim hepatitisa C, na primjer:
 - **ako čekate na transplantaciju jetre;**
 - **ako imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B,** jer će Vas liječnik možda htjeti pobliže pratiti;
- **tegobe s bubrežima ili ako se liječite dijalizom,** budući da Harvoni nije u potpunosti ispitan u bolesnika koji imaju teške tegobe s bubrežima;
- **uzimate terapiju za HIV-infekciju,** budući da bi Vas liječnik možda htio pažljivije pratiti.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Harvoni ako:

- trenutno uzimate ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali lijek amiodaron za liječenje nepravilnih otkucaja srca, jer on može uzrokovati po život opasno usporavanje otkucaja srca. Vaš liječnik može razmotriti druge terapije ako ste uzimali ovaj lijek. Ako je liječenje lijekom Harvoni neophodno, možda će Vam biti potrebno dodatno pratiti rad srca.
- imate šećernu bolest. Nakon što počnete uzimati lijek Harvoni, možda ćete trebati pažljivije pratiti razinu glukoze u krvi i/ili prilagoditi lijek protiv šećerne bolesti. U nekih bolesnika sa šećernom bolesti zabilježene su niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) nakon početka liječenja lijekovima kao što je Harvoni.

Odmah obavijestite svojeg liječnika ako trenutno uzimate ili ste u posljednjih nekoliko mjeseci uzimali bilo kakve lijekove za srčane probleme i tijekom liječenja osjetite:

- usporene ili nepravilne otkucaje srca, odnosno probleme sa srčanim ritmom
- nedostatak zraka ili pogoršanje postojećeg stanja nedostatka zraka
- bol u prsnom košu
- ošamućenost
- lupanje srca
- skoru nesvjesticu ili nesvjesticu

Krvne pretrage

Liječnik će Vam napraviti krvne pretrage prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Harvoni. Razlog tome je taj da:

- Vaš liječnik može odlučiti trebate li uzimati Harvoni i koliko dugo
- Vaš liječnik može potvrditi da Vam liječenje djeluje i da više nemate virus hepatitisa C.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci u dobi ispod 3 godine. Primjena lijeka Harvoni u djece ispod 3 godine nije još ispitana.

Drugi lijekovi i Harvoni

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Varfarin i drugi slični lijekovi pod nazivom antagonisti vitamina K koji se primjenjuju za razrjeđivanje krvi. Vaš će liječnik možda trebati povećati učestalost krvnih pretraga kako bi provjerio kako se Vaša krv zgrušava.

Liječenjem hepatitisa C može se promijeniti funkcija Vaše jetre, što pak može utjecati na druge lijekove (npr. lijekove koji se primjenjuju za potiskivanje aktivnosti imunološkog sustava, itd.). Vaš će liječnik možda morati pažljivo pratiti druge lijekove koje uzimate i prilagoditi njihovu dozu nakon što počnete uzimati lijek Harvoni.

Ako niste sigurni u vezi s uzimanjem drugih lijekova, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Neki lijekovi ne smiju se uzimati s lijekom Harvoni:

- **Nemojte uzimati nijedan drugi lijek koji sadrži sofosbuvir, što je jedna od djelatnih tvari u lijeku Harvoni.**
- **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:**
 - **amiodaron**, koji se koristi za liječenje nepravilnih otkucaja srca
 - **tenofovirdizoproksilfumarat** ili bilo koji lijek koji sadrži tenofovirdizoproksilfumarat, koji se primjenjuje za liječenje HIV-infekcije
 - **digoksin** koji se primjenjuje za liječenje srčanih bolesti
 - **dabigatran** koji se primjenjuje za razrjeđivanje krvi
 - **statine** koji se primjenjuju za liječenje visokog kolesterola
 - **rifapentin** (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu)
 - **okskarbazepin** (lijek koji se primjenjuje za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja)
 - **tipranavir** (primjenjuje se za liječenje HIV-infekcije).

Uzimanje lijeka Harvoni s bilo kojim od ovih lijekova može spriječiti pravilno djelovanje Vaših lijekova ili pogoršati neke nuspojave. Liječnik će Vam možda trebati dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate.

- **Potražite savjet liječnika ili ljekarnika** ako uzimate lijekove koji se primjenjuju za liječenje **želučanog vrijeda, žgaravice ili povrata kiseline**. To uključuje:
 - antacide (kao što su aluminijev/magnezijev hidroksid ili kalcijev karbonat). Njih treba uzeti najmanje 4 sata prije ili 4 sata poslije lijeka Harvoni;
 - inhibitore protonske pumpe (kao što je omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol). Njih treba uzimati u isto vrijeme kad i Harvoni. Nemojte uzimati inhibitore protonske pumpe prije lijeka Harvoni. Liječnik Vam može dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate;
 - antagoniste H₂-receptora (kao što su famotidin, cimetidin, nizatidin ili ranitidin). Liječnik Vam može dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate.

Ovi lijekovi mogu smanjiti količinu ledipasvira u Vašoj krvi. Ako uzimate jedan od ovih lijekova, Vaš će Vam liječnik dati drugi lijek za želučani vrijed, žgaravicu ili vraćanje kiseline iz želuca u jednjak (refluks) ili preporučiti kako i kada da uzimate taj lijek.

Trudnoća i kontracepcija

Učinci lijeka Harvoni tijekom trudnoće nisu poznati. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća se mora izbjegavati ako se Harvoni uzima zajedno s ribavirinom. Vrlo je važno da izrazito pažljivo pročitate dio "Trudnoća" u uputi o lijeku za ribavirin. Ribavirin može izazvati teška oštećenja kod nerođenog djeteta. Stoga se moraju poduzeti posebne mjere opreza kod spolnih odnosa ako postoji mogućnost začeća.

- Vi ili Vaš(a) partner(ica) morate primjenjivati učinkovitu metodu kontrole začeća tijekom i neko vrijeme nakon liječenja lijekom Harvoni zajedno s ribavirinom. Vrlo je važno da izrazito pažljivo pročitate dio „Trudnoća“ u uputi o lijeku za ribavirin. Upitajte Vašeg liječnika koja je učinkovita metoda kontracepcije pogodna za Vas.
- Ako Vi ili Vaša partnerica zatrudnite tijekom liječenja lijekom Harvoni i ribavirinom ili u mjesecima nakon liječenja, morate se odmah obratiti Vašem liječniku.

Dojenje

Nemojte dojeti tijekom liječenja lijekom Harvoni. Nije poznato prelaze li ledipasvir ili sofosbuvir, dvije djelatne tvari u lijeku Harvoni, u majčino mlijeko kod ljudi.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjećate umor nakon uzimanja lijeka Harvoni, nemojte se baviti aktivnostima koje zahtijevaju koncentraciju, npr. nemojte upravljati vozilima i strojevima ni voziti bicikl.

Harvoni granule sadrže laktozu

- **Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.**

Harvoni granule sadrže natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Harvoni

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza

Harvoni se mora uzimati u skladu s uputama Vašeg liječnika. Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Harvoni i koliko vrećica trebate uzimati.

Preporučena doza je **sav sadržaj vrećice(a), jedanput na dan** s hranom ili bez nje.

Uzimanje Harvoni granula s hranom radi lakšeg gutanja

1. Držite vrećicu tako da se oznaka za otvaranje nalazi na vrhu
2. Lagano protresite vrećicu da se sadržaj slegne
3. Otvorite vrećicu duž oznake za otvaranje trganjem rukom ili rezanjem škarama
4. Pažljivo istresite sav sadržaj vrećice na jednu ili više žlica nekisele kašaste hrane kao što je čokoladni sirup, pire od krumpira ili sladoled na sobnoj temperaturi ili nižoj temperaturi.
5. U vrećici ne smije preostati nijedna granula
6. Uzmite sve granule u roku od 30 minuta nakon laganog miješanja s hranom
7. Progutajte smjesu hrane i granula bez žvakanja kako biste izbjegli gorak okus. Pazite da pojedete svu hranu.

Uzimanje Harvoni granula bez hrane ili vode ili s vodom radi lakšeg gutanja:

1. Držite vrećicu tako da se oznaka za otvaranje nalazi na vrhu
2. Lagano protresite vrećicu da se sadržaj slegne
3. Otvorite vrećicu duž oznake za otvaranje trganjem rukom ili rezanjem škarama

4. Granule se mogu uzeti izravno u usta i progutati bez žvakanja kako biste izbjegli gorak okus ili se mogu progutati s nekiselim tekućinama kao što je voda. **Nemojte** upotrebljavati voćne sokove, npr. sok od jabuka, brusnice, grejpa, naranče ili ananasa, jer su kiseli i treba ih izbjegavati
5. U vrećici ne smije preostati nijedna granula
6. Progutajte sve granule.

Ako uzimate antacid, uzmite ga najmanje 4 sata prije ili najmanje 4 sata poslije lijeka Harvoni.

Ako uzimate inhibitor protonske pumpe, uzmite inhibitor protonske pumpe u isto vrijeme kad i Harvoni. Nemojte ga uzeti prije lijeka Harvoni.

Ako povraćate nakon uzimanja lijeka Harvoni, to može utjecati na količinu lijeka Harvoni u Vašoj krvi. Zbog toga njegov učinak može biti smanjen.

- Ako povratite u razdoblju **kraćem od 5 sati nakon** uzimanja lijeka Harvoni, uzmite drugu dozu.
- Ako povratite nakon **više od 5 sati nakon** uzimanja lijeka Harvoni, ne trebate uzeti drugu dozu prije sljedeće doze prema rasporedu.

Ako uzmete više lijeka Harvoni nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više od preporučene doze, trebate se odmah obratiti svom liječniku ili otići u najbližu hitnu službu po savjet. Ponesite vrećicu i kutiju sa sobom tako da možete lako opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Harvoni

Važno je da ne propustite uzeti dozu ovog lijeka.

Ako propustite uzeti dozu, izračunajte koliko je vremena prošlo otkad ste zadnji put uzeli Harvoni:

- **Ako to opazite u roku od 18 sati** od vremena kad obično uzimate Harvoni, morate što prije uzeti dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako je prošlo 18 sati ili više** od vremena kad obično uzimate Harvoni, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u malom vremenskom razmaku).

Nemojte prestati uzimati Harvoni

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam je tako rekao liječnik. Vrlo je važno da dovršite cijelu kuru liječenja kako bi lijek imao najveću mogućnost izliječiti infekciju virusom hepatitisa C.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave. Ako uzimate Harvoni, možete dobiti jednu ili više sljedećih nuspojava:

Vrlo česte nuspojave

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- umor

Česte nuspojave

(mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- osip

Ostale nuspojave koje se mogu opaziti tijekom liječenja lijekom Harvoni

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- oticanje lica, usana, jezika ili grla (angioedem).

Ostale nuspojave koje se mogu opaziti tijekom liječenja sofosbuvikom:

Učestalost sljedećih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

- široko rasprostranjen, težak osip kod kojeg se koža guli i koji može biti popraćen vrućicom, simptomima nalik gripi, mjehurićima u ustima, na očima i/ili na genitalijama (Stevens-Johnsonov sindrom).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Harvoni

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza “Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Harvoni sadrži

Djelatne tvari su ledipasvir i sofosbuvir.

- **Harvoni 33,75 mg/150 mg obložene granule u vrećici** sadrže 33,75 mg ledipasvira i 150 mg sofosbuvira.
- **Harvoni 45 mg/200 mg obložene granule u vrećici** sadrže 45 mg ledipasvira i 200 mg sofosbuvira.
- **Drugi sastojci** su kopovidon, laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, silicijev dioksid, koloidni bezvodni, magnezijev stearat, hipromeloza, talk, titanijev dioksid, makrogol, željezov oksid žuti, željezov oksid crveni, kopolimer amino-metakrilata

Kako Harvoni izgleda i sadržaj pakiranja

Granule su narančaste i nalaze se u vrećici.

Dostupna je sljedeća veličina pakiranja:

- kutija koja sadrži 28 vrećica

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.