

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 156,8 mg laktoze (u obliku hidrata) i 261 mikrogram boje *sunset yellow FCF aluminium lake*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Harvoni je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C (CHC) u odraslih (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 pacijenata s CHC-om.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Harvoni je jedna tableta jedanput na dan s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

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

Populacija pacijenata*	Liječenje i trajanje
<i>Pacijenti s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, 4, 5 ili 6</i>	
Pacijenti bez ciroze	Harvoni tijekom 12 tjedana. – U pacijenata 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). – U prethodno liječenih pacijenata u kojih daljnja mogućnost ponovnog liječenja nije sigurna treba razmotriti primjenu lijeka Harvoni s ribavirinom tijekom 12 tjedana ili lijeka Harvoni (bez ribavirina) tijekom 24 tjedna (vidjeti dio 4.4).
Pacijenti s kompenziranom cirozom	Harvoni s ribavirinom tijekom 12 tjedana ili Harvoni (bez ribavirina) tijekom 24 tjedna. – U pacijenata 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).
Pacijenti poslije transplantacije jetre bez ciroze ili s kompenziranom cirozom	Harvoni s ribavirinom tijekom 12 tjedana (vidjeti dio 5.1). – U pacijenata koji nisu pogodni za liječenje ribavirinom ili ga ne podnose može se razmotriti primjena lijeka Harvoni (bez ribavirina) tijekom 12 tjedana (u pacijenata bez ciroze) ili 24 tjedna (u pacijenata s cirozom).
Pacijenti s dekompenziranom cirozom, bez obzira na transplantacijski status	Harvoni s ribavirinom tijekom 12 tjedana (vidjeti dio 5.1). – U pacijenata koji nisu pogodni za liječenje ribavirinom ili ga ne podnose može se razmotriti primjena lijeka Harvoni (bez ribavirina) tijekom 24 tjedna.
<i>Pacijenti s CHC-om uzrokovanim genotipom 3</i>	
Pacijenti s kompenziranom cirozom i/ili prethodno neuspješnim liječenjem	Harvoni s ribavirinom tijekom 24 tjedna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

* Uključuje pacijente istovremeno zaražene virusom humane imunodeficijencije (HIV).

Kad se primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, pročitajte također Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

U pacijenata bez dekompenzirane ciroze čijem je terapijskom režimu potrebno dodati ribavirin (vidjeti tablicu 1) dnevna doza ribavirina temelji se na tjelesnoj težini (< 75 kg = 1000 mg i ≥ 75 kg = 1200 mg) i primjenjuje se peroralno, raspodijeljeno u dvije doze, s hranom.

U pacijenata s dekompenziranom cirozom, ribavirin treba primijeniti u početnoj dozi od 600 mg koja se daje u raspodijeljenoj dnevnoj dozi. Ako se početna doza dobro podnosi, tu se dozu može titrirati do najviše 1000-1200 mg na dan (1000 mg za pacijente tjelesne težine < 75 kg i 1200 mg za pacijente tjelesne težine ≥ 75 kg). Ako se početna doza ne podnosi dobro, tu je dozu potrebno sniziti kako je klinički indicirano na temelju razina hemoglobina.

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

Ako se Harvoni primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, a pacijent 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 2 nudi smjernice za prilagodbu doze i prekid primjene na temelju koncentracije hemoglobina i srčanog statusa pacijenta.

Tablica 2: Smjernica za prilagodbu doze ribavirina kod istovremene primjene s lijekom Harvoni

Laboratorijske vrijednosti	Sniziti dozu ribavirina na 600 mg/dan ako:	Prekinuti primjenu ribavirina ako:
Hemoglobin u pacijenata bez srčane bolesti	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin u pacijenata 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).

Pacijente 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, pacijentima treba savjetovati da uzmu tabletu čim prije i zatim uzmu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako je proteklo više od 18 sati, onda pacijentima treba savjetovati da pričekaju i uzmu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Pacijentima treba savjetovati da ne uzimaju dvostruku dozu.

Starije osobe

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

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni u pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Sigurnost ledipasvira/sofosbuvira nije procijenjena u pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (procjena brzine glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) ili završnim stadijem bolesti bubrega (ESRD) koji zahtijeva hemodijalizu (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni u pacijenata 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 pacijenata s dekompenziranom cirozom (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Harvoni djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Pacijentima treba savjetovati da tabletu progutaju cijelu s hranom ili bez nje. Zbog gorkog okusa, preporučuje se ne žvakati niti drobiti filmom obloženu tabletu (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 (rifampicin, rifabutin, gospina trava [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenobarbital i fenitoin). 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 pacijenata 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 sofosbuvikom + ribavirinom nije ispitana. Konzervativna 24-tjedna terapija savjetuje se u svih prethodno liječenih pacijenata s genotipom 3 i pacijenata s genotipom 3 i cirozom koji prethodno nisu bili liječeni (vidjeti dio 4.2).

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

Teška bradikardija i srčani blok

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka uočeni su kada se Harvoni koristi istovremeno s amiodaronom i drugim lijekovima koji snižavaju srčanu frekvenciju ili bez njih. Mehanizam nije utvrđen.

Istovremena primjena amiodarona bila je ograničena tijekom kliničkog razvoja sofosbuvira uz izravno djelujuće antivirusne lijekove. Slučajevi su potencijalno opasni po život, stoga se amiodaron 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 se da se bolesnike pažljivo prati na početku uzimanja lijeka Harvoni. Bolesnike kojima je utvrđen visok rizik od bradiaritmije treba se kontinuirano nadzirati tijekom 48 sati u odgovarajućem kliničkom okruženju.

Zbog dugog poluvijeka amiodarona, treba također provesti odgovarajuće nadziranje bolesnika koji su prekinuli uzimanje amiodarona unutar nekoliko posljednjih mjeseci, a započet će terapiju s lijekom Harvoni.

Sve bolesnike koji primaju Harvoni u kombinaciji s amiodaronom i drugim lijekovima koji snižavaju frekvenciju srca ili bez njih treba također upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka te im treba savjetovati da hitno potraže liječnički savjet ukoliko osjete iste.

Liječenje pacijenata prethodno izloženih antivirusnim lijekovima s izravnim djelovanjem na HCV

U većini slučajeva, u pacijenata 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 pacijenata 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 pacijenata u kojih je prethodna terapija koja je uključivala inhibitor proteaze NS3/4A bila neuspješna. Takvi pacijenti, stoga, mogu ovisiti o drugim klasama lijekova za uklanjanje infekcije HCV-om. Zbog toga treba razmotriti dugotrajnije liječenje pacijenata u kojih daljnja mogućnost ponovnog liječenja nije sigurna.

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni u pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Sigurnost lijeka Harvoni nije procijenjena u pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (procjena brzine glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) ili završnim stadijem bolesti bubrega (ESRD) koji zahtijeva hemodijalizu. Kad se Harvoni primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, pročitajte također Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin za pacijente s klirensom kreatinina (CrCl) < 50 ml/min (vidjeti dio 5.2).

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

Djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira u pacijenata zaraženih genotipom 5 i genotipom 6 HCV-a 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 pacijenta.

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 tenofovirusu, osobito kad se primjenjuje zajedno s režimom liječenja HIV-a koji sadrži tenofovidizoproksilfumarat i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Sigurnost tenofovidizoproksilfumarata 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/tenofovidizoproksilfumarata ili tenofovidizoproksilfumarata koji se daje zajedno s pojačanim inhibitorom proteaze HIV-a (npr. atazanavirom ili darunavirom), osobito u pacijenata s povećanim rizikom od poremećaja funkcije bubrega. Pacijente koji primaju Harvoni istovremeno s elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovidizoproksilfumaratom ili tenofovidizoproksilfumaratom i pojačanim inhibitorom proteaze HIV-a treba nadzirati zbog nuspojava povezanih s tenofovirom. Pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka za tenofovidizoproksilfumarat, emtricitabin/tenofovidizoproksilfumarat ili elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovidizoproksilfumarat 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).

Istovremena infekcija HCV/HBV (virusom hepatitisa B)

Tijekom ili nakon liječenja antiviroticima koji djeluju izravno, 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.

Pedijatrijska populacija

Harvoni se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata u dobi do 18 godina zato što njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene u ovoj populaciji.

Pomoćne tvari

Harvoni sadrži azo boju *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110), koja može uzrokovati alergijske reakcije. Također sadrži laktozu. Zbog toga pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, pomanjkanja Lapp laktaze ili s malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

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. Podaci *in vitro* pokazuju da ledipasvir može biti slabi induktor metaboličkih enzima kao što su CYP3A4, CYP2C i UGT1A1. Plazmatske koncentracije spojeva koji su supstrati ovih enzima mogu biti snižene kad se oni primjenjuju istovremeno s ledipasvirom/sofosbuvvirom. *In vitro*, ledipasvir inhibira crijevne CYP3A4 i UGT1A2. Lijekove s uskom terapijskom širinom koje metaboliziraju ovi izoenzimi treba primjenjivati s oprezom i pažljivo pratiti.

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 (rifampicin, rifabutin, gospina trava, karbamazepin, fenobarbital i fenitoin) 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/sofosbuvvirom posredovane enzimima CYP450 ili UGT1A1.

Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K

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

Interakcije između lijeka Harvoni i drugih lijekova

U tablici 3 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 3: 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 hidrokسيد, 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.

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>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.
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 protonске 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 protonске pumpe usporedive s dozom omeprazola od 20 mg mogu se primijeniti istovremeno s lijekom Harvoni. Inhibitori protonске pumpe ne smiju se uzeti prije lijeka Harvoni.
ANTIARITMICI		
Amiodaron	Interakcija nije ispitana.	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.

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
ANTIKOAGULANSI		
Dabigatran eteksilat	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 dabigatran eteksilat primjenjuje istovremeno s lijekom Harvoni. Pomoću testova koagulacije mogu se prepoznati pacijenti 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 Harvoni.
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukcija P-gp)	Harvoni je kontraindiciran s karbamazepinom, fenobarbitalom i fenitoinom, jakim induktorima intestinalnog P-gp-a (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, jakim induktorom intestinalnog P-gp (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	<p>Interakcija nije ispitana.</p> <p><i>Očekuje se:</i></p> <p>Rifampicin $\leftrightarrow C_{max}$ $\leftrightarrow AUC$ $\leftrightarrow C_{min}$</p> <p><i>Opaženo:</i></p> <p>Sofosbuvir $\downarrow C_{max}$ 0,23 (0,19; 0,29) $\downarrow AUC$ 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 $\leftrightarrow C_{max}$ 1,23 (1,14; 1,34) $\leftrightarrow AUC$ 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Indukcija P-gp)</p>	
Rifabutin Rifapentin	<p>Interakcija nije ispitana.</p> <p><i>Očekuje se:</i></p> <p>\downarrow Ledipasvir \downarrow Sofosbuvir \leftrightarrow GS-331007</p> <p>(Indukcija P-gp)</p>	<p>Harvoni je kontraindiciran s rifabutinom, jakim induktorom intestinalnog P-gp (vidjeti dio 4.3).</p> <p>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.</p>
LIJEKOVI PROTIV HCV-a		
Simeprevir (150 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (30 mg jedanput na dan)	<p>Simeprevir $\uparrow C_{max}$ 2,61 (2,39; 2,86) $\uparrow AUC$ 2,69 (2,44; 2,96)</p> <p>Ledipasvir $\uparrow C_{max}$ 1,81 (1,69; 2,94) $\uparrow AUC$ 1,92 (1,77; 2,07)</p>	Koncentracije ledipasvira, sofosbuvira i simeprevira povećane su kad se simeprevir primjenjuje istovremeno s lijekom Harvoni. Ne preporučuje se njihova istovremena primjena.
Simeprevir ^h	<p>Simeprevir $\leftrightarrow C_{max}$ 0,96 (0,71; 1,30) $\leftrightarrow AUC$ 0,94 (0,67; 1,33)</p> <p>Sofosbuvir $\uparrow C_{max}$ 1,91 (1,26; 2,90) $\uparrow AUC$ 3,16 (2,25; 4,44)</p> <p>GS-331007 $\downarrow C_{max}$ 0,69 (0,52; 0,93) $\leftrightarrow AUC$ 1,09 (0,87; 1,37)</p>	

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/ tenofovir dizoproksilfumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^{c/} sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^{c, d}	<p>Efavirenz $\leftrightarrow C_{max}$ 0,87 (0,79; 0,97) \leftrightarrow AUC 0,90 (0,84; 0,96) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtricitabin $\leftrightarrow C_{max}$ 1,08 (0,97; 1,21) \leftrightarrow AUC 1,05 (0,98; 1,11) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofovir $\uparrow C_{max}$ 1,79 (1,56; 2,04) \uparrow AUC 1,98 (1,77; 2,23) $\uparrow C_{min}$ 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasvir $\downarrow C_{max}$ 0,66 (0,59; 0,75) \downarrow AUC 0,66 (0,59; 0,75) $\downarrow C_{min}$ 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Sofosbuvir $\leftrightarrow C_{max}$ 1,03 (0,87; 1,23) \leftrightarrow AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 $\leftrightarrow C_{max}$ 0,86 (0,76; 0,96) \leftrightarrow AUC 0,90 (0,83; 0,97) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,07 (1,02; 1,13)</p>	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili efavirenza/ emtricitabina/ tenofovir dizoproksilfumarata.
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir dizoproksilfumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^{c/} sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^{c, d}	<p>Emtricitabin $\leftrightarrow C_{max}$ 1,02 (0,98; 1,06) \leftrightarrow AUC 1,05 (1,02; 1,08) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirin $\leftrightarrow C_{max}$ 0,97 (0,88; 1,07) \leftrightarrow AUC 1,02 (0,94; 1,11) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir $\leftrightarrow C_{max}$ 1,32 (1,25; 1,39) \uparrow AUC 1,40 (1,31; 1,50) $\uparrow C_{min}$ 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir $\leftrightarrow C_{max}$ 1,01 (0,95; 1,07) \leftrightarrow AUC 1,08 (1,02; 1,15) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir $\leftrightarrow C_{max}$ 1,05 (0,93; 1,20) \leftrightarrow AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007 $\leftrightarrow C_{max}$ 1,06 (1,01; 1,11) \leftrightarrow AUC 1,15 (1,11; 1,19) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir dizoproksilfumarata.

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}	<p>Abakavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudin ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili abakavira/ lamivudina.
HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI PROTEAZE HIV-A		
Atazanavir pojačan ritonavinom (300 mg/ 100 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^{c, d}	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili atazanavira (pojačanog ritonavinom).</p> <p>Za kombinaciju tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir, molimo vidjeti niže.</p>

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
<p>Atazanavir pojačan ritonaviro (300 mg/ 100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/ tenofoviridizoproksilfumarat (200 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan)^c/ sofosbuvir (400 mg jedanput na dan)^{c,d}</p> <p>Primjenjuju se istovremeno^f</p>	<p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>Sofosbuvir $\leftrightarrow C_{max}$ 1,01 (0,88; 1,15) \leftrightarrow AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>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)</p>	<p>Kad se daje s tenofoviridizoproksilfumaratom koji se primjenjivao zajedno s atazanavirom/ritonaviro, Harvoni će povećati koncentraciju tenofovira.</p> <p>Sigurnost tenofoviridizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.</p> <p>Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (vidjeti dio 4.4).</p> <p>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.</p>
<p>Darunavir pojačan ritonaviro (800 mg/ 100 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan)^d</p>	<p>Darunavir $\leftrightarrow C_{max}$ 1,02 (0,88; 1,19) \leftrightarrow AUC 0,96 (0,84; 1,11) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir $\uparrow C_{max}$ 1,45 (1,34; 1,56) \uparrow AUC 1,39 (1,28; 1,49) $\uparrow C_{min}$ 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili darunavira (pojačanog ritonaviro).</p> <p>Za kombinaciju tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir, molimo vidjeti niže.</p>
<p>Darunavir pojačan ritonaviro (800 mg/ 100 mg jedanput na dan)/ sofosbuvir (400 mg jedanput na dan)</p>	<p>Darunavir $\leftrightarrow C_{max}$ 0,97 (0,94; 1,01) \leftrightarrow AUC 0,97 (0,94; 1,00) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir $\uparrow C_{max}$ 1,45 (1,10; 1,92) \uparrow AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 $\leftrightarrow C_{max}$ 0,97 (0,90; 1,05) \leftrightarrow AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	

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

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	<p>Raltegravir ↓ C_{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90; 1,46)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81; 0,98)</p>	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili raltegravira.
Raltegravir (400 mg dvaput na dan)/ sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) ^d	<p>Raltegravir ↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovir dizoproksilfumarat (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	<p>Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p><i>Opaženo:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Kobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Kad se daje s elvitegravinom/kobicistatom/ emtricitabinom/tenofovir dizoproksilfumaratom, očekuje se da će Harvoni povećati koncentraciju tenofovira.</p> <p>Sigurnost tenofovir dizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.</p> <p>Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (vidjeti dio 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	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, jakim induktorom intestinalnog P-gp (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 pacijenata preporučuje klinička i biokemijska kontrola i može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4).
Drugi statini	<i>Očekuje se:</i> ↑ statina	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)	

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
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin ^g	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili 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. <i>Očekuje se:</i> ↔ Ledipasvir	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili 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	<p>Norelgestromin $\leftrightarrow C_{max}$ 1,02 (0,89; 1,16) \leftrightarrow AUC 1,03 (0,90; 1,18) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,09 (0,91; 1,31)</p> <p>Norgestrel $\leftrightarrow C_{max}$ 1,03 (0,87; 1,23) \leftrightarrow AUC 0,99 (0,82; 1,20) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,00 (0,81; 1,23)</p> <p>Etinilestradiol $\uparrow C_{max}$ 1,40 (1,18; 1,66) \leftrightarrow AUC 1,20 (1,04; 1,39) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,98 (0,79; 1,22)</p>	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	<p>Norelgestromin $\leftrightarrow C_{max}$ 1,07 (0,94; 1,22) \leftrightarrow AUC 1,06 (0,92; 1,21) $\leftrightarrow C_{min}$ 1,07 (0,89; 1,28)</p> <p>Norgestrel $\leftrightarrow C_{max}$ 1,18 (0,99; 1,41) \uparrow AUC 1,19 (0,98; 1,45) $\uparrow C_{min}$ 1,23 (1,00; 1,51)</p> <p>Etinilestradiol $\leftrightarrow C_{max}$ 1,15 (0,97; 1,36) \leftrightarrow AUC 1,09 (0,94; 1,26) $\leftrightarrow C_{min}$ 0,99 (0,80; 1,23)</p>	

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 antivirusna lijeka s izravnim djelovanjem.

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 pacijentica i partnerica muških pacijenata. 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 novorođenčće/dojenčće. 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, pacijente treba upozoriti da je umor bio češći u pacijenata liječenih ledipasvirom/sofosbuvikom nego placebom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjena sigurnosti ledipasvira/sofosbuvira temelji se na objedinjenim podacima iz tri klinička ispitivanja faze 3 (ION-3, ION-1 i ION-2) u koja je bilo uključeno 215, 539 odnosno 326 pacijenata koji su primali ledipasvir/sofosbuvir tijekom 8, 12 odnosno 24 tjedna; te 216, 328 odnosno 328 pacijenata koji su primali kombiniranu terapiju ledipasvirom/sofosbuvikom + ribavirin tijekom 8, 12 odnosno 24 tjedna. U ta ispitivanja nisu bile uključene kontrolne skupine koje nisu primale ledipasvir/sofosbuvir. Dodatni podaci uključuju dvostruko slijepu usporedbu sigurnosti ledipasvira/sofosbuvira (12 tjedana) i placeba u 155 pacijenata s cirozom (vidjeti dio 5.1).

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

Sljedeće nuspojave utvrđene su za Harvoni (tablica 4). 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 4: Nuspojave utvrđene uz Harvoni

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

Pacijenti 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 pacijenata s dekompenziranom bolešću jetre i/ili onih poslije transplantacije jetre bio je procijenjen u otvorenom ispitivanju (SOLAR-1). U pacijenata 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 pacijenti i/ili pacijenti 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 % pacijenata liječenih ledipasvirom/sofosbuvirom s ribavirinom. Primjena ribavirina bila je obustavljena u 19 % pacijenata.

U 10 % pacijenata kojima je transplantirana jetra, primjena imunosupresivnih lijekova bila je modificirana.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Harvoni djece i adolescenata u dobi manjoj od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Opis odabranih nuspojava

Srčane aritmije

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

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 djelatnika 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, pacijent 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 pacijenta. 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: antivirusni lijek s izravnim djelovanjem; ATK oznaka: J05AX65

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 djelatan 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 5. 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 5: 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 pacijenata.

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 – genotip 1

U analizi objedinjenih podataka pacijenata koji su primali ledipasvir/sofosbuvir u ispitivanjima faze 3 (ION-3, ION-1 i ION-2), 37 pacijenata (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 pacijenata.

Varijante NS5A povezane s rezistencijom (engl. *resistance-associated variants*, RAV) opažene su u izolatima nakon početka ispitivanja kod 29/37 pacijenata (22/29 s genotipom 1a i 7/8 s genotipom 1b) koji nisu postigli održani virološki odgovor (SVR). Od 29 pacijenata s genotipom 1a koji su zadovoljili mjerila za provjeru rezistencije, 22/29 (76 %) pacijenata 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 pacijenata nije otkrila niti jedna NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha. Najčešće varijante bile su Q30R, Y93H i L31M. Od 8 pacijenata 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 pacijenata nije imao NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha. Najčešća varijanta bila je Y93H. Od 8 pacijenata koji nisu imali NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha, 7 pacijenata primalo je liječenje tijekom 8 tjedana (n = 3 ledipasvirom/sofosbuvikom; n = 4 ledipasvirom/sofosbuvikom + ribavirinom), a 1 je pacijent primao ledipasvir/sofosbuvir tijekom 12 tjedana. U fenotipskim analizama, izolati nakon početka ispitivanja kod pacijenata 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).

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 pacijenta u vrijeme virološkog neuspjeha nakon 8 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom u jednom ispitivanju faze 2 (LONESTAR). Taj je pacijent 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 pacijenata zaraženih genotipom 1 imalo je relaps nakon liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom ili bez njega. U relapsu su u 5/5 pacijenata opaženi NS5A RAV-ovi (za genotip 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] i Q30R [n = 1]; za genotip 1b: Y93H [n = 3]).

U ispitivanju SOLAR-1 (vidjeti niže „Klinička djelotvornost i sigurnost“) 13 pacijenata zaraženih genotipom 1 imalo je relaps nakon liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom. NS5A RAV-ovi su u vrijeme relapsa bili opaženi u 11/13 pacijenata (za genotip 1a: samo Q30R [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; za genotip 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

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

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

U pacijenata 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 pacijenata (ukupno 5 pacijenata kod kojih je došlo do virološkog neuspjeha). NS5A supstitucija Y93C pojavila se u HCV-u kod 1 pacijenta

(genotip 4), dok su NS5A RAV-ovi prisutni na početku bili opaženi u vrijeme neuspjeha u svih pacijenata.

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

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 % pacijenata imalo je početne NS5A RAV utvrđene populacijskim ili detaljnim sekvencioniranjem bez obzira na podtip. Početni NS5A RAV bili su više zastupljeni u pacijenata koji su u ispitivanjima faze 3 imali relaps (vidjeti dio „Klinička djelotvornost i sigurnost“).

Nakon 12 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvirom (bez ribavirina) prethodno liječenih pacijenata (skupina 1 u ispitivanju ION-2), 4/4 pacijenta s početnim NS5A RAV-ovima koji nose promjenu u osjetljivosti na ledipasvir ≤ 100 puta postiglo je SVR. U istoj terapijskoj skupini, pacijenti 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 pacijenata s kompenziranom cirozom (SIRIUS, n = 77), 8/8 pacijenata s početnim NS5A RAV-ovima koji nose smanjenu osjetljivost na ledipasvir za > 100 puta postiglo je SVR12.

Skupinu NS5A RAV-ova koji su nosili povećanje > 100 puta i koji su bili opaženi u pacijenata 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 pacijenta u ispitivanjima faze 3, SVR je postignut u sva 24 pacijenta (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.

Nakon liječenja ledipasvirom/sofosbuvirom s ribavirinom provedenog tijekom 12 tjedana u pacijenata poslije transplantacije jetre s kompenziranom bolešću jetre (SOLAR-1), nijedan (n = 8) od pacijenata s početnim NS5A RAV-ovima koji nose promjenu osjetljivosti na ledipasvir > 100 nije imao relaps. Nakon liječenja ledipasvirom/sofosbuvirom s ribavirinom provedenog tijekom 12 tjedana u pacijenata s dekompenziranom bolešću (bez obzira na njihov transplantacijski status), 3/7 pacijenata s početnim NS5A RAV-ovima koji nose > 100 puta smanjenu osjetljivost na ledipasvir imalo je relaps, u usporedbi s 4/68 pacijenata bez ikakvih početnih RAV-ova ili RAV-ova koji nose ≤ 100 puta smanjenu osjetljivost na ledipasvir.

Genotip 2, 3, 4, 5 i 6

Zbog ograničene veličine ispitivanja, utjecaj početnih NS5A RAV-ova na ishod liječenja pacijenata 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.

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 antivirusne lijekove izravnog djelovanja 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 Harvoni (ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) bila je procijenjena u tri otvorena ispitivanja faze 3 s podacima dostupnima za ukupno 1950 pacijenata s CHC-om uzrokovanim genotipom 1. Tri ispitivanja faze 3 uključivala su jedno ispitivanje provedeno u pacijenata bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni (ION-3); jedno ispitivanje u pacijenata s cirozom i bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni (ION-1); i jedno ispitivanje u pacijenata 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). Pacijenti 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 pacijenata s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, bez ciroze, koji prethodno nisu bili liječeni. Pacijenti su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od tri terapijske skupine i stratificirani prema genotipu HCV-a (1a naspram 1b).

Tablica 6: Demografske i početne značajke u ispitivanju ION-3

Raspodjela pacijenata	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 pacijenta 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 7: 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 pacijenata 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)	95 % (163/172)
Genotip 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

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

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

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

Tablica 8: 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)

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

a. Vrijednosti HCV RNK bile su utvrđene pomoću testa Roche TaqMan; HCV RNK pacijenta 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/sofosbuvvirom s ribavirinom ili bez njega u 865 pacijenata 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 9: Demografske i početne značajke u ispitivanju ION-1

Raspodjela pacijenata	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 pacijenta u terapijskoj skupini liječenoj 12 tjedana LDV/SOF-om, jednog pacijenta u skupini liječenoj 12 tjedana LDV/SOF + RBV-om, dva pacijenta u terapijskoj skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF-om i dva pacijenta 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 10: 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 pacijenata 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	98 % (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 pacijent bio isključen iz terapijske skupine liječene 12 tjedana LDV/SOF-om i jedan je pacijent bio isključen iz terapijske skupine liječene 24 tjedna LDV/SOF+RBV jer su imali CHC uzrokovan genotipom 4.

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

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

d. Pacijenti 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/sofosbuvrom s ribavirinom ili bez njega u pacijenata (randomiziranih u omjeru 1:1:1:1) s cirozom ili bez nje zaraženih genotipom 1 HCV-a 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 11: Demografske i početne značajke u ispitivanju ION-2

Raspodjela pacijenata	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 pacijenta u terapijskoj skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF-om i jednog pacijenta 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 12: 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 pacijenata 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 pacijenata s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.

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

c. Pacijenti 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 13 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“). Pacijenti bez ciroze imali su relaps samo u prisutnosti početnih NS5A RAV i tijekom terapije ledipasvirom/sofosbuvikom bez ribavirina. Pacijenti s cirozom imali su relaps uz oba režima te i u prisutnosti i odsutnosti početnih NS5A RAV.

Tablica 13: 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 pacijenata 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 pacijenta bez ciroze s relapsom imala su početne polimorfizme NS5A povezane s rezistencijom.

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

c. Analiza (detaljnim 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 pacijenta imalo je cirozu.

e. 0/4 pacijenta imalo je cirozu.

f. Za jednog pacijenta 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 pacijenti s cirozom – SIRIUS – genotip 1

Ispitivanje SIRIUS uključilo je pacijente 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. Pacijenti 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. Pacijenti 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 % pacijenata 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 pacijenata, 1 je pacijent prekinuo liječenje dok je uzimao placebo. Od preostala 154 pacijenta, njih ukupno 149 iz obje terapijske skupine postiglo je SVR12; 96 % (74/77) pacijenata u skupini liječenoj ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom tijekom 12 tjedana i 97 % (75/77) pacijenata u skupini liječenoj ledipasvirom/sofosbuvikom tijekom 24 tjedna. Svih 5 pacijenata 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 s ribavirinom ± PEG-IFN bilo neuspješno

Djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira u pacijenata u kojih je prethodno liječenje sofosbuvikom s ribavirinom ± PEG-IFN bilo neuspješno potkrijepljena je u dva klinička ispitivanja. U ispitivanju I118, 44 pacijenta s infekcijom genotipom 1, uključujući 12 pacijenata 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 pacijenata istovremeno zaraženih virusima HCV genotipa 1/HIV-1, uključujući 1 pacijenta 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 pacijenata 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 pacijenata koji su prethodno bili liječeni, prethodno liječenje PEG-IFN + ribavirinom ± inhibitorom proteaze HCV-a ili sofosbuvikom + ribavirinom ± PEG-IFN bilo je neuspješno. Pacijenti su primali stabilnu antiretrovirusnu terapiju protiv virusa HIV-1 koja je uključivala emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat, primijenjen s efavirenzom, rilpivirinom ili raltegravikom.

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

Tablica 14: Stope odgovora u ispitivanju ION-4.

	LDV/SOF 12 tjedana (n = 335)
SVR	96 % (321/335) ^a
<i>Ishod u pacijenata 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>	
Pacijenti s cirozom	94 % (63/67)
Prethodno liječeni pacijenti s cirozom	98 % (46/47)

a. U ispitivanje je bilo uključeno 8 pacijenata s infekcijom genotipom 4 HCV-a; 8/8 ih je postiglo SVR12.

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

c. Ostalo uključuje pacijente 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 pacijenata s CHC-om uzrokovanim genotipom 1 i istovremenom HIV-infekcijom. Ni jedan pacijent nije bio prethodno liječen terapijom protiv HCV-a i ni jedan nije imao cirozu; 26 % (13/50) pacijenata prethodno nije bilo liječeno antiretrovirusnim lijekovima protiv HIV-a, a 74 % (37/50) pacijenata istovremeno je primalo antiretrovirusnu terapiju protiv HIV-a. U vrijeme interim analize, u 40 pacijenata proteklo je 12 tjedana od liječenja, a SVR12 je bio 98 % (39/40).

Pacijenti koji čekaju transplantaciju jetre i poslije transplantacije jetre - SOLAR-1

SOLAR-1 je otvoreno, multicentrično ispitivanje kojim se procijenilo 12 i 24 tjedna liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom + ribavirinom u pacijenata s CHC-om uzrokovanim genotipom 1 ili 4 koji imaju uznapredovalu bolest jetre i/ili kojima je transplantirana jetra. Procjenjuje se sedam populacija pacijenata (pacijenti s dekompenziranom cirozom [CPT B i C] prije transplantacije; poslije transplantacije, bez ciroze; poslije transplantacije, CPT A; poslije transplantacije CPT B; poslije transplantacije CPT C; poslije transplantacije fibrozirajući kolestatski hepatitis [FKH]). Pacijenti s rezultatom CPT > 12 bili su isključeni.

Tablica 15: Stope odgovora (SVR12) u ispitivanju SOLAR-1

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

a. Šest pacijenata (1 u terapijskoj skupini liječenoj 12 tjedana, 5 u terapijskoj skupini liječenoj 24 tjedna) s HCV RNK < LLOQ na zadnjem mjerenju prije transplantacije u kojih je transplantacija bila provedena prije SVR12 bilo je isključeno iz analize SVR12 i analize relapsa. Samo su pacijenti koji su postigli SVR12 ili imali relaps bili uključeni u analizu relapsa.

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

Među 169 pacijenata s dekompenziranom cirozom (CPT B ili C prije ili poslije transplantacije), promjene MELD (*model for end stage liver disease*) i CPT rezultata procijenjene su u onih pacijenata koji su postigli SVR12 i za koje su bili dostupni laboratorijski podaci iz 12. tjedna nakon liječenja (npr. bili su isključeni pacijenti koji su umrli, kojima je transplantiran organ ili za koje nisu postojali podaci u ovoj vremenskoj točki).

Promjena MELD rezultata: 53 % (72/135) imalo je poboljšanje, a 21 % (28/135) nije imalo nikakvu promjenu MELD rezultata od početka do 4. tjedna nakon liječenja; od 35 pacijenata čiji je MELD rezultat bio ≥ 15 na početku, 63 % (22/35) imalo je MELD rezultat < 15 u 12. tjednu nakon liječenja. Opaženo poboljšanje MELD rezultata uglavnom je bilo odraz poboljšanja ukupnog bilirubina.

Promjena CPT: 59 % (79/133) imalo je poboljšanje, a 34 % (45/133) nije imalo nikakvu promjenu CPT rezultata od početka do 12. tjedna nakon liječenja; od 39 pacijenata koji su imali CPT C stadij ciroze na početku, 56 % (22/39) imalo je CPT B stadij ciroze u 12. tjednu nakon liječenja; od 99 pacijenata koji su imali CPT B stadij ciroze na početku, 29 % (27/92) imalo je CPT A stadij ciroze u 12. tjednu nakon liječenja. 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 pacijente 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 16). Za infekciju genotipom 3, ledipasvir/sofosbuvir davao se s ribavirinom ili bez njega također 12 tjedana (tablica 17).

Tablica 16: Stope odgovora (SVR12) na ledipasvir/sofosbuvir tijekom 12 tjedana u pacijenata 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 pacijenata koji su prethodno bili liječeni.

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

Tablica 17: Stope odgovora (SVR12) u pacijenata 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)
Pacijenti bez ciroze	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Pacijenti 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
Pacijenti bez ciroze	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Pacijenti s cirozom	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: nije ispitano.

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

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja ledipasvira/sofosbuvira u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju kroničnog hepatitisa C (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene ledipasvira/sofosbuvira u pacijenata 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 pacijenata 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 pacijenata s HCV-infekcijom. U odnosu na one u zdravih ispitanika ($n = 191$), AUC_{0-24} i C_{max} ledipasvira u pacijenata 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 μ g/ml do 20 μ g/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 bubrezno

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 pacijenata 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 pacijenata (8,6 % od ukupnog broja pacijenata) u dobi od 65 i više godina.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika ledipasvira bila je ispitana u HCV-negativnih pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min prema Cockcroft-Gaultu, medijan [raspon] CrCl 22 [17-29] ml/mm) nakon jedne doze od 90 mg ledipasvira. Nisu bile opažene klinički važne razlike u farmakokinetici ledipasvira između zdravih ispitanika i pacijenata s teškim oštećenjem bubrega.

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana u HCV-negativnih pacijenata s blagim (eGFR ≥ 50 i < 80 ml/min/1,73m²), umjerenim (eGFR ≥ 30 i < 50 ml/min/1,73m²), teškim oštećenjem bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) i pacijenata sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su trebali hemodijalizirati, nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira. U odnosu na pacijente s normalnom funkcijom bubrega (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²), AUC_{0-inf} sofosbuvira bila je 61 %, 107 % odnosno 171 % viša kod blagog, umjerenog odnosno teškog oštećenja funkcije bubrega, dok je AUC_{0-inf} GS-331007 bila 55 %, 88 % odnosno 451 % viša. U pacijenata sa završnim stadijem bolesti bubrega, u odnosu na pacijente s normalnom funkcijom bubrega, AUC_{0-inf} sofosbuvira bila je 28 % viša kad se doza sofosbuvira dala 1 sat prije hemodijalize u usporedbi sa 60 % višim vrijednostima kad se doza sofosbuvira dala 1 sat nakon hemodijalize. AUC_{0-inf} GS-331007 u pacijenata sa završnim stadijem bolesti bubrega kod kojih je primijenjen sofosbuvir 1 sat prije odnosno 1 sat nakon hemodijalize bila je najmanje 10 puta odnosno 20 puta viša. 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. Sigurnost i djelotvornost sofosbuvira nisu ustanovljene u pacijenata s teškim oštećenjem bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega.

Oštećenje jetre

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

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana nakon 7 dana doziranja 400 mg sofosbuvira u pacijenata zaraženih HCV-om s umjerenim i teškim oštećenjem jetre (CPT stadij B i C). U odnosu na pacijente s normalnom jetrenom funkcijom, AUC_{0-24} sofosbuvira bila je 126 % odnosno 143 % viša kod umjerenog i teškog oštećenja funkcije jetre, dok je AUC_{0-24} GS-331007 bila 18 % odnosno 9 % viša. Analiza populacijske farmakokinetike u pacijenata zaraženih HCV-om pokazala je da ciroza 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

Farmakokinetika ledipasvira, sofosbuvira i GS-331007 u pedijatrijskih pacijenata nije ustanovljena (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 6-mjesečnom ispitivanju na rasH2 transgeničnim miševima pri izloženostima do 26 puta većim od izloženosti ljudi. Ispitivanje kancerogenosti na štakorima je u tijeku.

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 sličim 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.

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)
titanijev dioksid
makrogol 3350
talk
boja *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

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 silika-gela i poliesterskom vaticom.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bocu s 28 filmom obloženih tableta i kutije koje sadrže 84 (3 boce s 28) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Velika Britanija

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. studenog 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) 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(ODGOVORNI) 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 Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

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

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti 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 obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

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

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se procijenilo ponovno pojavljivanje hepatocelularnog karcinoma povezanog s primjenom Harvoni, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti rezultate prospektivnog ispitivanja sigurnosti, koristeći podatke koji proizlaze iz kohorte dobro definirane skupine bolesnika, na temelju dogovorenog protokola. Završno izvješće o ispitivanju treba dostaviti u drugom tromjesječju:	drugom tromjesječju 2021.godine

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE I KUTIJE

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE 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 aluminium lake* (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. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Velika Britanija

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

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Harvoni [samo vanjsko pakiranje]

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

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 svom 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

1. Što je Harvoni i za što se koristi

Harvoni je lijek koji sadrži djelatne tvari, ledipasvir i sofosbuvir, u jednoj tableti. Daje se za liječenje kronične (dugotrajne) infekcije virusom hepatitisa C u odraslih u dobi od 18 godina i starijih.

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, molimo da se obratite 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 se ovo odnosi na Vas, **nemojte uzimati Harvoni i odmah obavijestite svog liječnika.**

- **Ako trenutno uzimate neki od sljedećih lijekova:**

- **rifampicin i rifabutin** (antibiotici koji se primjenjuju za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
- **gospinu travu** (*Hypericum perforatum* – 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).

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 bubrezima**, budući da Harvoni nije u potpunosti ispitan u bolesnika s teškim tegobama s bubrezima;
- **za vrijeme liječenja HIV-infekcije**, 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 (Vaš liječnik može razmotriti zamjensko liječenje ako ste uzimali ovaj lijek).

Odmah obavijestite svojeg liječnika ako uzimate bilo kakve lijekove za srčane probleme i tijekom liječenja osjetite:

- nedostatak zraka
- ošamućenost
- lupanje srca
- 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 i adolescentima u dobi ispod 18 godina. Primjena lijeka Harvoni u djece i adolescenata nije još ispitana.

Drugi lijekovi i Harvoni

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje biljne pripravke i lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta.

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.

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.**

- **Nemojte uzimati nijedan od sljedećih lijekova s lijekom Harvoni:**
 - **rifapentin** (antibiotik koji se primjenjuje za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
 - **okskarbazepin** (lijek koji se primjenjuje za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja);
 - **simeprevir** (lijek koji se primjenjuje za liječenje infekcije virusom hepatitisa C);
 - **tipranavir** (primjenjuje se za liječenje HIV-infekcije).

Uzimanje lijeka Harvoni s bilo kojim od ovih lijekova može oslabiti djelovanje lijeka Harvoni ili pogoršati neke nuspojave ovih lijekova.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- **amiodaron**, koji se koristi za liječenje nepravilnih otkucaja srca;
- **tenofoviridizoproksilfumarat** ili bilo koji lijek koji sadrži tenofoviridizoproksilfumarat, 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.

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 povrat kiseline 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. Ribavirin može izazvati teška oštećenja kod nerođenog djeteta. Stoga, Vi i Vaš(a) partner(ica) morate poduzeti posebne mjere opreza tijekom spolnih odnosa ako postoji mogućnost nastanka trudnoće.

- 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 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 liječniku.

Dojenje

Nemojte dojiti 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

Nemojte upravljati vozilima ili strojevima ako osjećate umor nakon uzimanja lijeka.

Harvoni sadrži laktozu

- **Obavijestite svog liječnika ako ne podnosite laktozu ili druge šećere.** Harvoni sadrži laktozu hidrat. Ako ne podnosite laktozu ili su Vam rekli da ne podnosite druge šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Harvoni sadrži boju *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110)

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

3. Kako uzimati Harvoni

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

Preporučena doza

Preporučena doza je **jedna tableta jedanput na dan**. Liječnik će Vam reći koliko tjedana trebate uzimati Harvoni.

Tabletu 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 protonске pumpe, uzmite ga 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 tabletu.
- Ako povratite nakon **više od 5 sati nakon** uzimanja lijeka Harvoni, ne trebate uzeti drugu tabletu prije sljedeće tablete 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 tabletu. 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 (dviije 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 svom 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

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo 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. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Harvoni**

Ovaj 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.
- **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 3350, talk, boja *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110).

Kako Harvoni izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete narančaste su tablete u obliku dijamanta, s utisnutim “GSI” na jednoj strani i “7985” na drugoj strani. Tableta je dugačka 19 mm i široka 10 mm.

Jedna boca sadrži silika-gel kao sredstvo za sušenje koje se mora držati u boci kao pomoć u zaštiti tableta. Silika-gel 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
- kutije koje sadrže 3 boce s 28 (84) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Gilead Sciences International Ltd.

Cambridge

CB21 6GT

Velika Britanija

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 gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

България

Gilead Sciences International Ltd.

Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.

Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd.

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences International Ltd.

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Deutschland

Gilead Sciences GmbH

Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.

Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Norge

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Österreich

Gilead Sciences GesmbH

Tel: + 43 1 260 830

España

Gilead Sciences, S.L.

Tel: + 34 91 378 98 30

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: +48 22 262 8702

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825999

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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