

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 90 mg ledipasviru a 400 mg sofosbuviru.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 156,8 mg laktózy (ako monohydrát) a 261 mikrogramov hlinitého laku oranžovej žlte FCF.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Oranžová filmom obalená tableta v tvare kosoštvorca s rozmermi 19 mm x 10 mm má na jednej strane vtlačené označenie „GSI“ a na druhej strane „7985“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Harvoni je indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) u dospelých (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Pre informácie o aktivite špecifickej pre genotypy vírusu hepatitídy C (HCV), pozri časti 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Harvoni má začať a monitorovať lekár so skúsenosťami s liečením pacientov s CHC.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Harvoni je jedna tableta užívaná jedenkrát denne, s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Tabuľka 1: Odporúčané trvanie liečby Harvoni a odporúčané používanie súbežne podávaného ribavirínu pre určité podskupiny pacientov

Populácia pacientov*	Liečba a trvanie liečby
<i>Pacienti s CHC genotypu 1, 4, 5 alebo 6</i>	
Pacienti bez cirhózy	Harvoni po dobu 12 týždňov. - Harvoni po dobu 8 týždňov sa môže zvážiť u predtým neliečených pacientov s infekciou genotypu 1 (pozri časť 5.1, štúdia ION-3). - Harvoni + ribavirín po dobu 12 týždňov alebo Harvoni (bez ribavirínu) po dobu 24 týždňov sa má zvážiť u predtým liečených pacientov s neistými ďalšími možnosťami opätovnej liečby (pozri časť 4.4).
Pacienti s kompenzovanou cirhózou	Harvoni + ribavirín po dobu 12 týždňov alebo Harvoni (bez ribavirínu) po dobu 24 týždňov. - Harvoni (bez ribavirínu) po dobu 12 týždňov sa môže zvážiť u pacientov, ktorí sa považujú za pacientov s nízkym rizikom klinickej progresie ochorenia a pre ktorých sú k dispozícii ďalšie možnosti opätovnej liečby (pozri časť 4.4).
Pacienti, ktorí sú po transplantácii pečene bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou	Harvoni + ribavirín po dobu 12 týždňov (pozri časť 5.1). - Harvoni (bez ribavirínu) po dobu 12 týždňov (u pacientov bez cirhózy) alebo 24 týždňov (u pacientov s cirhózou) sa môže zvážiť u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba ribavirínom alebo s intoleranciou ribavirínu.
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou bez ohľadu na stav transplantácie	Harvoni + ribavirín po dobu 12 týždňov (pozri časť 5.1). - Harvoni (bez ribavirínu) po dobu 24 týždňov sa môže zvážiť u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba ribavirínom alebo s intoleranciou ribavirínu.
<i>Pacienti s CHC genotypu 3</i>	
Pacienti s kompenzovanou cirhózou a/alebo zlyhaním predchádzajúcej liečby	Harvoni + ribavirín po dobu 24 týždňov (pozri časti 4.4 a 5.1).

* Zahŕňa pacientov súbežne infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Pri používaní v kombinácii s ribavirínom si pozrite aj súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín.

U pacientov bez dekompenzovanej cirhózy vyžadujúcich pridanie ribavirínu do ich režimu liečby (pozri tabuľku 1) sa denná dávka ribavirínu zakladá na telesnej hmotnosti (< 75 kg = 1000 mg a ≥ 75 kg = 1200 mg) a podáva sa perorálne, v dvoch rozdelených dávkach, s jedlom.

U pacientov s dekompenzovanou cirhózou sa má ribavirín podávať v počiatočnej dávke 600 mg podávanej vo forme rozdelenej dennej dávky. Ak je počiatočná dávka dobre znášaná, táto sa môže titrovať až do maximálne 1000-1200 mg denne (1000 mg v prípade pacientov s hmotnosťou < 75 kg a 1200 mg v prípade pacientov s hmotnosťou ≥ 75 kg). Ak počiatočná dávka nie je dobre znášaná, má sa znížiť v súlade s klinickou indikáciou na základe hladín hemoglobínu.

Úprava dávky ribavirínu u pacientov užívajúcich 1000-1200 mg denne

Ak sa Harvoni používa v kombinácii s ribavirínom a u pacienta sa vyskytne závažná nežiaduca reakcia potenciálne súvisiaca s ribavirínom, má sa podľa potreby upraviť jeho dávka alebo sa má prerušiť liečba ribavirínom, až do ustúpenia nežiaducej reakcie alebo zmiernenia jej závažnosti. Tabuľka 2 obsahuje pokyny na úpravu dávky a na prerušenie liečby na základe koncentrácie hemoglobínu a stavu srdcovej činnosti pacienta.

Tabuľka 2: Pokyny na úpravu dávky ribavirínu pri súbežnom podávaní s Harvoni

Laboratórne výsledky	Dávka ribavirínu sa má znížiť na 600 mg/deň, ak:	Liečba ribavirínom sa má prerušiť ak:
Hodnoty hemoglobínu u pacientov bez ochorenia srdca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hodnoty hemoglobínu u pacientov s anamnézou stabilného ochorenia srdca	poklesne koncentrácia hemoglobínu o ≥ 2 g/dl počas ktoréhokoľvek 4-týždňového obdobia liečby	< 12 g/dl napriek 4-týždňovému podávaniu zníženej dávky

Po vysadení ribavirínu z dôvodu laboratórnej anomálie alebo akéhokoľvek klinického prejavu je možné skúsiť obnoviť podávanie ribavirínu v dávke 600 mg denne a ďalej zvýšiť dávku na 800 mg denne. Neodporúča sa však zvýšiť dávku ribavirínu na pôvodnú dávku (1000 mg až 1200 mg denne).

Pacientov treba poučiť, že ak do 5 hodín od podania lieku dôjde k vracaniu, má sa užiť ďalšia tableta. Ak dôjde k vracaniu viac než 5 hodín po podaní lieku, nie je potrebná žiadna ďalšia dávka (pozri časť 5.1).

Ak sa dávka zabudne užiť a zistí sa to do 18 hodín od zvyčajného času podávania, treba pacientov poučiť, aby užíli tabletu čo najskôr a potom užíli nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Ak uplynulo viac ako 18 hodín, treba pacientov poučiť, aby počkali a užíli nasledujúcu dávku v obvyklom čase. Pacientov treba poučiť, aby neužívali dvojnásobnú dávku.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Poškodenie obličiek

U pacientov s miernym alebo stredným poškodením obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni. Bezpečnosť ledipasviru/sofosbuviru nebola vyhodnotená u pacientov so závažným poškodením obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu (*End Stage Renal Disease*, ESRD) vyžadujúcim hemodialýzu (pozri časť 5.2).

Poškodenie pečene

U pacientov s miernym, stredným alebo závažným poškodením pečene (Childovo - Pughovo - Turcotteovo skóre [CPT] triedy A, B alebo C) nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a účinnosť ledipasviru/sofosbuviru boli stanovené u pacientov s dekompenzovanou cirhózou (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Harvoni u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pacientov treba poučiť, aby prehltli tabletu celú, s jedlom alebo bez jedla. Z dôvodu horkej chuti sa neodporúča filmom obalenú tabletu rozhrýzť ani rozdrviť (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s rosuvastatínom (pozri časť 4.5).

Použitie so silnými induktormi P-gp

Lieky, ktoré sú silnými induktormi P-glykoproteínu (P-gp) v črevách (rifampicín, rifabutín, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*], karbamazepín, fenobarbital a fenytoín). Súbežné podávanie bude výrazne znižovať plazmatické koncentrácie ledipasviru a sofosbuviru a môže spôsobiť stratu účinnosti Harvoni (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Harvoni sa nemá podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi sofosbuvir.

Aktivita špecifická pre jednotlivé genotypy

Ohľadne odporúčaných režimov liečby pri rôznych genotypoch HCV, pozri časť 4.2. Ohľadne virologickej a klinickej aktivity špecifickej pre jednotlivé genotypy, pozri časť 5.1.

Klinické údaje podporujúce používanie Harvoni u pacientov infikovaných HCV genotypu 3 sú obmedzené (pozri časť 5.1). Relatívna účinnosť 12-týždňového režimu liečby pozostávajúceho z ledipasviru/sofosbuviru a ribavirínu v porovnaní s 24-týždňovým režimom liečby sofosbuvírom a ribavirínom sa neskúmala. Konzervatívna 24-týždňová liečba sa odporúča pre všetkých predtým liečených pacientov s genotypom 3 a pre predtým neliečených pacientov s genotypom 3, ktorí majú cirhózu (pozri časť 4.2).

Klinické údaje podporujúce používanie Harvoni u pacientov infikovaných HCV genotypu 2 a 6 sú obmedzené (pozri časť 5.1).

Závažná bradykardia a srdcová blokáda

Ak sa Harvoni používa pri súbežnom použití amiodarónu a iných liekov, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu, alebo bez nich, pozorujú sa prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády. Mechanizmus nie je stanovený.

Súbežné použitie amiodarónu bolo obmedzené klinickým vývojom sofosbuviru a antivírusových liekov s priamym účinkom (DAA, direct-acting antivirals). Prípady sú potenciálne život ohrozujúce a amiodarón sa má preto používať len u pacientov užívajúcich Harvoni, keď iná alternatívna antiarytmická liečba nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná.

Ak by sa súbežné použitie amiodarónu považovalo za nevyhnutné, odporúča sa pri začatí liečby liekom Harvoni pacientov pozorne sledovať. Pacienti, u ktorých bolo identifikované vysoké riziko bradyarymie, musia byť nepretržite sledovaní počas 48 hodín vo vhodných klinických podmienkach.

Vzhľadom na dlhý polčas amiodarónu je tiež potrebné príslušné sledovanie v prípade pacientov, ktorí v posledných mesiacoch prestali užívať amiodarón a ktorí majú začať užívať Harvoni.

Všetci pacienti užívajúci Harvoni v kombinácii s amiodarónom a inými liekmi, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu alebo bez nich, musia byť tiež upozornení na príznaky bradykardie a srdcovej blokády a musia byť informovaní, že ak by sa u nich tieto symptómy vyskytli, treba ihneď vyhľadať lekársku pomoc.

Liečba pacientov s predchádzajúcou expozíciou priamo účinkujúcim HCV antivirotikám

U pacientov, u ktorých zlyhala liečba ledipasvirom/sofosbuvírom, sa vo väčšine prípadov pozoruje selekcia rezistenčných mutácií NS5A, ktoré podstatne znižujú citlivosť voči ledipasviru (pozri časť 5.1). Obmedzené údaje naznačujú, že ani po dlhodobom následnom sledovaní sa takéto mutácie NS5A nerevertujú. Momentálne nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by podporovali účinnosť opätovnej liečby u pacientov, u ktorých zlyhala liečba ledipasvirom/sofosbuvírom s následným režimom liečby obsahujúcim inhibítor NS5A. Podobne nie sú momentálne k dispozícii ani žiadne údaje, ktoré by podporovali účinnosť inhibítorov proteázy NS3/4A u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba zahŕňajúca inhibítor proteázy NS3/4A. Takíto pacienti môžu preto vyžadovať na liečbu infekcie HCV iné skupiny liekov. Z tohto dôvodu sa má zvážiť dlhšia liečba u pacientov s neistými ďalšími možnosťami opätovnej liečby.

Poškodenie obličiek

U pacientov s miernym alebo stredným poškodením obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni. Bezpečnosť Harvoni nebola vyhodnotená u pacientov so závažným poškodením obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu (ESRD) vyžadujúcim hemodialýzu. Pri používaní Harvoni v kombinácii s ribavirínom si pozrite aj súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín ohľadne pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) < 50 ml/min (pozri časť 5.2).

Pacienti s dekompenzovanou cirhózou a/alebo ktorí čakajú na transplantáciu pečene alebo sú po transplantácii pečene

Účinnosť ledipasviru/sofosbuviru u pacientov s infekciou HCV s genotypom 5 a genotypom 6 s dekompenzovanou cirhózou a/alebo u tých, ktorí čakajú na transplantáciu pečene alebo sú po transplantácii pečene, sa neskúmala. Liečba Harvoni sa má riadiť vyhodnotením možných prínosov a rizík pre individuálneho pacienta.

Použitie so stredne silnými induktormi P-glykoproteínu (P-gp)

Lieky, ktoré sú stredne silnými induktormi P-gp v črevách (napr. oxkarbazepín), môžu znížiť plazmatické koncentrácie ledipasviru a sofosbuviru, a tým viesť k zníženému terapeutickému účinku Harvoni. Súbežné podávanie takýchto liekov s Harvoni sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Použitie s niektorými antiretrovírusovými režimami liečby HIV

Harvoni preukázateľne zvyšoval expozíciu tenofoviru, najmä pri súbežnom používaní v režime liečby HIV obsahujúcom tenofovir-dizoproxilfumarát a posilňovač farmakokinetických vlastností (ritonavir alebo kobicistat). Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilfumarátu pri súbežnom podávaní s Harvoni a posilňovačom farmakokinetických vlastností nebola stanovená. Treba zvážiť možné riziká a prínosy spojené so súbežným podávaním Harvoni s kombinovanou tabletou s pevnou dávkou obsahujúcou elvitegravir/kobicistat/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát alebo s tenofovir-dizoproxilfumarátom podávaným spolu s posilneným inhibítorom proteázy HIV (napr. atazanavirom alebo darunavirom), a to najmä u pacientov so zvýšeným rizikom renálnej dysfunkcie. U pacientov dostávajúcich Harvoni súbežne s elvitegravírom/kobicistatom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom alebo s tenofovir-dizoproxilfumarátom a posilneným inhibítorom proteázy HIV sa majú sledovať nežiaduce reakcie spojené s tenofovirom. Pozrite si odporúčania týkajúce sa sledovania činnosti obličiek v súhrne charakteristických vlastností lieku pre tenofovir-dizoproxilfumarát, emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát alebo elvitegravir/kobicistat/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát.

Použitie s inhibítormi reduktázy HMG-CoA

Súbežné podávanie Harvoni a inhibítorov reduktázy HMG-CoA (statíny) môže výrazne zvýšiť koncentráciu statínu, čo zvyšuje riziko myopatie a rabdomyolýzy (pozri časť 4.5).

Súbežná infekcia HCV/HBV (vírus hepatitídy B)

Počas liečby alebo po liečbe priamo pôsobiace antivírusovými látkami boli hlásené prípady reaktivácie vírusu hepatitídy typu B (HBV), z ktorých niektoré mali fatálne následky. Pred začiatkom liečby sa má u všetkých pacientov vykonať skríning HBV. Pacienti so súbežne prebiehajúcou infekciou HBV/HCV majú zvýšené riziko reaktivácie HBV, a preto majú byť monitorovaní a ich liečba má byť vedená v súlade so súčasnými klinickými odporúčaniami.

Pediatrická populácia

Harvoni sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť lieku neboli v tejto populácii stanovené.

Pomocné látky

Harvoni obsahuje azofarbivo hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110), ktorý môže spôsobiť alergické reakcie. Obsahuje aj laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózy intolerance, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózy malabsorpcie preto nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže Harvoni obsahuje ledipasvir a sofosbuvir, všetky interakcie zistené u týchto liečiv samostatne sa môžu vyskytnúť aj u Harvoni.

Potenciál účinku Harvoni na iné lieky

Ledipasvir je *in vitro* inhibítorom liekového transportéra P-gp a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP) a môže zvyšovať črevnú absorpciu súbežne podávaných substrátov týchto transportérov. *In vitro* údaje naznačujú, že ledipasvir môže byť slabým induktorom metabolizačných enzýmov, ako sú CYP3A4, CYP2C a UGT1A1. Plazmatické koncentrácie zlúčenín, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov, môžu byť pri súbežnom podávaní s ledipasvirom/sofosbuvírom znížené. *In vitro* inhibuje ledipasvir črevné enzýmy CYP3A4 a UGT1A1. Lieky s úzkym terapeutickým rozsahom metabolizované týmito izoenzýmami sa majú používať opatrne a je potrebné ich dôkladné sledovanie.

Potenciál účinku iných liekov na Harvoni

Ledipasvir a sofosbuvir sú substrátmi liekového transportéra P-gp a BCRP, zatiaľ čo GS-331007 nie je substrátom týchto proteínov.

Lieky, ktoré sú silnými induktormi P-gp (rifampicín, rifabutín, ľubovník bodkovaný, karbamazepín, fenobarbital a fenytoín), môžu výrazne znížiť plazmatické koncentrácie ledipasviru a sofosbuviru, a tým viesť k zníženému terapeutickému účinku ledipasviru/sofosbuviru, a preto sú kontraindikované s Harvoni (pozri časť 4.3). Lieky, ktoré sú stredne silnými induktormi P-gp v črevách (napr. oxkarbazepín), môžu znížiť plazmatické koncentrácie ledipasviru a sofosbuviru, a tým viesť k zníženiu terapeutického účinku Harvoni. Súbežné podávanie Harvoni s takýmito liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie s liekmi, ktoré inhibujú P-gp a/alebo BCRP, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie ledipasviru a sofosbuviru bez zvýšenia plazmatickej koncentrácie GS-331007, takže Harvoni sa môže podávať súbežne s inhibítormi P-gp a/alebo BCRP. Neočakávajú sa žiadne klinicky významné liekové interakcie s ledipasvirom/sofosbuvírom sprostredkované enzýmami CYP450 alebo UGT1A1.

Pacienti liečení antagonistami vitamínu K

Keďže funkcia pečene sa počas liečby liekom Harvoni môže zmeniť, odporúča sa pozorné sledovanie hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, international normalised ratio).

Interakcie medzi Harvoni a inými liekmi

Tabuľka 3 uvádza zoznam stanovených alebo potenciálne klinicky významných liekových interakcií (pričom 90 % interval spoľahlivosti [IS] pomeru priemerných hodnôt zistených geometrickou metódou najmenších štvorcov [GLSM] bol v rámci „↔“, presahoval „↑“ alebo nedosahoval „↓“ vopred stanovené hranice ekvivalencie). Uvedené liekové interakcie sa zakladajú na štúdiách vykonaných buď s ledipasvirom/sofosbuvírom alebo ledipasvirom a sofosbuvírom ako samostatnými látkami alebo sú predpokladanými liekovými interakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť s ledipasvirom/sofosbuvírom. Táto tabuľka nezahŕňa všetky interakcie.

Tabuľka 3: Interakcie medzi Harvoni a inými liekmi

Liek podľa terapeutick ^j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
LÁTKY ZNIŽUJÚCE KYSELINY		
		Rozpustnosť ledipasviru sa znižuje so zvyšovaním pH. Očakáva sa, že lieky, ktoré zvyšujú žalúdočné pH, znižujú koncentráciu ledipasviru.
<i>Antacidá</i>		Odporúča sa podávať antacidum a Harvoni s odstupom 4 hodín.
napr. hydroxid hlinitý alebo horečnatý, uhličitan vápenatý	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ ledipasvir ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007 (zvýšenie žalúdočnej pH)	
<i>Antagonisti H₂-receptorov</i>		Antagonisti H ₂ -receptorov sa môžu podávať súbežne s Harvoni alebo s odstupom v dávke, ktorá neprekročí dávky porovnateľné s famotidínom 40 mg dvakrát denne.
famotidín (40 mg jednorazová dávka)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka) ^c / sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) ^{c, d} famotidín podávaný súbežne s Harvoni ^d cimetidín ^e nizatidín ^e ranitidín ^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) (zvýšenie žalúdočnej pH)	
famotidín (40 mg jednorazová dávka)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka) ^c / sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) ^{c, d} famotidín podávaný 12 hodín pred 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) (zvýšenie žalúdočnej pH)	

Liek podľa terapeutick ^j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
Inhibítory protónovej pumpy		
omeprazol (20 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka) ^c / sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) ^c omeprazol podávaný súbežne s Harvoni lansoprazol ^e rabeprazol ^e pantoprazol ^e ezomeprazol ^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) (zvýšenie žalúdočnej pH)	Dávky inhibítorov protónovej pumpy porovnateľné s omeprazolom 20 mg sa môžu podávať súbežne s Harvoni. Inhibítory protónovej pumpy sa nemajú užívať pred Harvoni.
ANTIARYTMIKÁ		
amiodarón	Interakcia sa neskúmala.	Používajte len v prípade, ak k dispozícii nie je žiadna iná alternatíva. Ak sa tento liek podáva spolu s Harvoni, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta (pozri časti 4.4 a 4.8).
digoxín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ digoxín ↔ ledipasvir ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007 (inhibícia P-gp)	Súbežné podávanie Harvoni s digoxínom môže zvýšiť koncentráciu digoxínu. Pri súbežnom podávaní s Harvoni treba postupovať opatrne a odporúča sa sledovanie terapeutick ^j koncentrácie digoxínu.
ANTIKOAGULANCIÁ		
dabigatranetexilát	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ dabigatran ↔ ledipasvir ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007 (inhibícia P-gp)	Pri súbežnom podávaní dabigatranetexilátu s Harvoni sa odporúča klinické sledovanie zamerané na príznaky krvácania a anémie. Pacientov so zvýšeným rizikom krvácania z dôvodu zvýšenej expozície dabigatranu je možné identifikovať pomocou koagulačného testu.
Antagonisty vitamínu K	Interakcia sa neskúmala.	V prípade všetkých antagonistov vitamínu K sa odporúča pozorné sledovanie INR. Dôvodom sú zmeny vo funkcii pečene počas liečby liekom Harvoni.
ANTIKONVULZÍVA		
karbamazepín fenobarbital fenytoín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcia P-gp)	Harvoni je kontraindikovaný s karbamazepínom, fenobarbitalom a fenytoínom, silnými črevnými induktormi P-gp (pozri časť 4.3).

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C_{max} , C_{min} ^{a, b}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
oxkarbazepín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcia P-gp)	Pri súbežnom podávaní Harvoni s oxkarbazepínom sa očakáva zníženie koncentrácie ledipasviru a sofosbuviru, čo vedie k zníženému terapeutickému účinku Harvoni. Súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.4).
ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LIEKY		
rifampicín (600 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka) ^d	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: rifampicín ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Pozorované:</i> ledipasvir ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (indukcia P-gp)	Harvoni je kontraindikovaný s rifampicínom, silným črevným induktorom P-gp (pozri časť 4.3).
rifampicín (600 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) ^d	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: rifampicín ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Pozorované:</i> sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (indukcia P-gp)	
rifabutín rifapentín	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcia P-gp)	Harvoni je kontraindikovaný s rifabutínom, silným črevným induktorom P-gp (pozri časť 4.3). Pri súbežnom podávaní Harvoni s rifapentínom sa očakáva zníženie koncentrácie ledipasviru a sofosbuviru, čo vedie k zníženému terapeutickému účinku Harvoni. Súbežné podávanie sa neodporúča.
LIEKY PROTI HCV		
simeprevir (150 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (30 mg jedenkrát denne)	simeprevir ↑ C_{max} 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96) ledipasvir ↑ C_{max} 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)	Pri súbežnom podávaní simepreviru s Harvoni sú koncentrácie ledipasviru, sofosbuviru a simepreviru zvýšené. Súbežné podávanie sa neodporúča.

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
simeprevir ^h	simeprevir ↔ C_{max} 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33) sofosbuvir ↑ C_{max} 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44) GS-331007 ↓ C_{max} 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)	
HIV ANTIVIROTIKÁ: INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY		
efavirenz/ emtricitabín/ tenofovir-dizoproxilfumarát (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jedenkrát denne) ^{c/} sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) ^{c, d}	efavirenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99) emtricitabín ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) tenofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97) ledipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76) sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani efavirenu/ emtricitabínu/ tenofovir-dizoproxilfumarátu.

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
emtricitabín/ rilpivirín/ tenofovir-dizoproxilfumarát (200 mg / 25 mg/ 300 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jedenkrát denne) ^c / sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) ^{c, d}	emtricitabín ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) rilpivirín ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani emtricitabínu/ rilpivirínu/ tenofovir-dizoproxilfumarátu.
abakavir/ lamivudín (600 mg/ 300 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jedenkrát denne) ^c / sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) ^{c, d}	abakavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) lamivudín ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani abakaviru/ lamivudínu.

Liek podľa terapeutick ^j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
HIV ANTIVIROTIKÁ: INHIBÍTORY HIV PROTEÁZY		
atazanavir posilnený ritonavírom (300 mg/ 100 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jedenkrát denne) ^c / sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) ^{c, d}	atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani atazanaviru. Pre kombináciu tenofoviru/emtricitabínu a atazanaviru/ritonaviru pozri informácie uvedené nižšie.
atazanavir posilnený ritonavírom (300 mg/ 100 mg jedenkrát denne) + emtricitabín/ tenofovir-dizoproxilfumarát (200 mg/ 300 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jedenkrát denne)^c/ sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne)^{c, d} súbežné podávanie^f	atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) emtricitabín ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)	Harvoni pri podávaní s tenofovir-dizoproxilfumarátom používaným spolu s atazanavirom/ritonavírom zvyšoval koncentráciu tenofoviru. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilfumarátu pri súbežnom podávaní s Harvoni a posilňovačom farmakokinetických vlastností (napr. ritonavírom alebo kobicistatom) nebola stanovená. Pokiaľ nie sú k dispozícii iné alternatívy, má sa táto kombinácia používať opatrne spolu s častým sledovaním činnosti obličiek (pozri časť 4.4). Koncentrácie atazanaviru sú tiež zvýšené a existuje riziko zvýšených hladín bilirubínu/žltacky. Toto riziko je ešte vyššie, ak sa ribavirín používa v rámci liečby HCV.

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
darunavir posilnený ritonavírom (800 mg/ 100 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jedenkrát denne) ^d	darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10) ledipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani darunaviru. Pre kombináciu tenofoviru/emtricitabínu a darunaviru/ritonaviru pozri informácie uvedené nižšie.
darunavir posilnený ritonavírom (800 mg/ 100 mg jedenkrát denne)/ sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne)	darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
darunavir posilnený ritonavírom (800 mg/ 100 mg jedenkrát denne) + emtricitabín/ tenofovir-dizoproxilfumarát (200 mg/ 300 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jedenkrát denne) ^c / sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) ^{c, d} súbežné podávanie ^f	darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20) ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63) emtricitabín ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10) tenofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70) ledipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31) sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)	Harvoni pri podávaní s darunavirom/ritonavírom používaným spolu s tenofovir-dizoproxilfumarátom zvyšoval koncentráciu tenofoviru. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilfumarátu pri súbežnom podávaní s Harvoni a posilňovačom farmakokinetických vlastností (napríklad ritonavírom alebo kobicistatom) nebola stanovená. Pokiaľ nie sú k dispozícii iné alternatívy, má sa táto kombinácia používať opatrne spolu s častým sledovaním činnosti obličiek (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
lopinavir posilnený ritonavírom + emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ lopinavir ↑ ritonavir ↔ emtricitabín ↑ tenofovir ↑ ledipasvir ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007	Očakáva sa, že Harvoni pri podávaní s lopinavirom/ritonavírom používaným spolu s tenofovir-dizoproxilfumarátom bude zvyšovať koncentráciu tenofoviru. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilfumarátu pri súbežnom podávaní s Harvoni a posilňovačom farmakokinetických vlastností (napríklad ritonavírom alebo kobicistatom) nebola stanovená. Pokiaľ nie sú k dispozícii iné alternatívy, má sa táto kombinácia používať opatrne spolu s častým sledovaním činnosti obličiek (pozri časť 4.4).
tipranavir posilnený ritonavírom	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcia P-gp)	Pri súbežnom podávaní Harvoni s tipranavirom (posilneným ritonavírom) sa očakáva zníženie koncentrácie ledipasviru, čo vedie k zníženému terapeutickému účinku Harvoni. Súbežné podávanie sa neodporúča.
HIV ANTIVIROTIKÁ: INHIBÍTORY INTEGRÁZY		
raltegravir (400 mg dvakrát denne)/ledipasvir (90 mg jedenkrát denne) ^d	raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) ledipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani raltegraviru.
raltegravir (400 mg dvakrát denne)/sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) ^d	raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) sofosbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Liek podľa terapeutick ^j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabín/ tenofovir-dizoproxilfumarát (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jedenkrát denne) ^c / sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) ^c	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ emtricitabín ↑ tenofovir Pozorované: elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49) kobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22) ledipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08) sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)	Očakáva sa, že Harvoni pri podávaní s elvitegravirom/kobicistatom/emtricitabínom/tenofovir-dizoproxilfumarátom bude zvyšovať koncentráciu tenofoviru. Bezpečnosť tenofovir-dizoproxilfumarátu pri súbežnom podávaní s Harvoni a posilňovačom farmakokinetických vlastností (napríklad ritonavírom alebo kobicistatom) nebola stanovená. Pokiaľ nie sú k dispozícii iné alternatívy, má sa táto kombinácia používať opatrne a spolu s častým sledovaním činnosti obličiek (pozri časť 4.4).
dolutegravir	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ dolutegravir ↔ ledipasvir ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
RASTLINNÉ DOPLNKY		
ľubovník bodkovaný	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcia P-gp)	Harvoni je kontraindikovaný s ľubovníkom bodkovaným, silným črevným induktorom P-gp (pozri časť 4.3).
INHIBÍTORE REDUKTÁZY HMG-CoA		
rosuvastatín ^g	↑ rosuvasatín (inhibícia liekových transportérov OATP a BCRP)	Súbežné podávanie Harvoni s rosuvasatínom môže výrazne zvýšiť koncentráciu rosuvasatínu (niekoľkonásobné zvýšenie hodnoty AUC), čo je spojené so zvýšeným rizikom myopatie vrátane rabdomyolýzy. Súbežné podávanie Harvoni s rosuvasatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
pravastatín ^g	↑ pravastatín	Súbežné podávanie Harvoni s pravastatínom môže výrazne zvýšiť koncentráciu pravastatínu, čo je spojené so zvýšeným rizikom myopatie. U týchto pacientov sa odporúča klinické a biochemické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 4.4).
iné statíny	Očakáva sa: ↑ statíny	Nemožno vylúčiť interakcie s inými inhibítormi reductázy HMG-CoA. Pri súbežnom podávaní s Harvoni sa má zvážiť zníženie dávky statínov a má sa vykonávať dôkladné sledovanie nežiaducich reakcií na statíny (pozri časť 4.4).
NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ		
metadón	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ ledipasvir	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani metadónu.
metadón (udržiavacia liečba metadónom [30 až 130 mg/denne])/ sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) ^d	R-metadón ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadón ↔ 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)	
IMUNOSUPRESÍVA		
cyklosporín ^g	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ ledipasvir ↔ cyklosporín	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani cyklosporínu.
cyklosporín (600 mg jednorazová dávka)/ sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) ^h	cyklosporín ↔ 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)	

Liek podľa terapeutick ^e j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, b}	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
takrolimus	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ ledipasvir	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani takrolimusu.
takrolimus (5 mg jednorazová dávka)/ sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) ^h	takrolimus ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) sofosbuvir ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
PERORÁLNA ANTIKONCEPCIA		
norgestimát/ etinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinylestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg jedenkrát denne) ^d	norelgestromín ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) norgestrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) etinylestradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnej antikoncepcie.
norgestimát/ etinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinylestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) ^d	norelgestromín ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) norgestrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) etinylestradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a. Pomer priemerných hodnôt (90 % IS) farmakokinetických vlastností súbežne podávaného lieku so skúmaným liekom samostatne alebo v kombinácii skúmaných liekov. Žiadny účinok = 1,00.

b. Všetky interakčné štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov.

c. Podávané ako Harvoni.

d. Hranice bez farmakokinetick^ej interakcie sú na úrovni 70-143 %.

e. Toto sú lieky z rovnakej triedy, pri ktorej možno predpokladať podobné interakcie.

f. Rozdelené podávanie (s odstupom 12 hodín) atazanaviru/ritonaviru + emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu alebo darunaviru/ritonaviru + emtricitabínu/tenofovir-dizoproxilfumarátu a Harvoni malo podobné výsledky.

g. Táto štúdia sa vykonala spolu s ďalšími dvoma priamo účinkujúcimi antivirotikami.

h. Hranice biologickej ekvivalencie/ekvivalencie sú na úrovni 80-125 %.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

Keď sa Harvoni používa v kombinácii s ribavirínom, treba postupovať veľmi opatrne, aby sa zabránilo gravidite u pacientok a partneriek pacientov mužského pohlavia. U všetkých druhov zvierat vystavených ribavirínu boli preukázané významné teratogénne účinky a/alebo účinky spôsobujúce embryonálne úmrtie. Ženy vo fertilnom veku alebo ich partneri mužského pohlavia musia počas liečby a po určitú dobu po skončení liečby používať účinnú formu antikoncepcie v súlade s odporúčaním v súhrne charakteristických vlastností lieku pre ribavirín. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre ribavirín.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití ledipasviru, sofosbuviru alebo Harvoni u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity. U potkanov a králikov sa nepozorovali žiadne významné účinky ledipasviru ani sofosbuviru na vývoj plodu. Nebolo však možné úplne odhadnúť hranice expozícií dosiahnuté pre sofosbuvir u potkanov v porovnaní s expozíciami u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Harvoni počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ledipasvir alebo sofosbuvir a ich metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie ledipasviru a metabolitov sofosbuviru do mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Preto sa Harvoni nemá užívať počas laktácie.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku Harvoni na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky ledipasviru ani sofosbuviru na fertilitu.

Ak sa ribavirín podáva súbežne s Harvoni, platia kontraindikácie týkajúce sa používania ribavirínu počas gravidity a laktácie (pozri tiež súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Harvoni (podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom) nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je však potrebné informovať, že u pacientov liečených ledipasvirom/sofosbuvírom sa v porovnaní s placebom častejšie vyskytovala únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Hodnotenie bezpečnosti ledipasviru/sofosbuviru je založené na súhrnných údajoch z troch klinických štúdií fázy 3 (ION-3, ION-1 a ION-2) zahŕňajúcich 215, 539 a 326 pacientov, ktorí dostávali ledipasvir/sofosbuvir po dobu 8, 12 a 24 týždňov, v uvedenom poradí, a 216, 328 a 328 pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu ledipasvirom/sofosbuvírom a ribavirínom po dobu 8, 12 a 24 týždňov, v uvedenom poradí. Tieto štúdie nezahŕňali žiadnu kontrolnú skupinu nedostávajúcu ledipasvir/sofosbuvir. Ďalšie údaje zahŕňajú dvojito zaslepené porovnanie bezpečnosti ledipasviru/sofosbuviru (12 týždňov) a placeba u 155 pacientov s cirhózou (pozri časť 5.1).

Podiel pacientov, ktorí natrvalo ukončili liečbu z dôvodu nežiaducich udalostí, bol 0 %, < 1 % a 1 % v prípade pacientov dostávajúcich ledipasvir/sofosbuvir po dobu 8, 12 a 24 týždňov, v uvedenom poradí, a < 1 %, 0 % a 2 % v prípade pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu ledipasvirom/sofosbuvírom a ribavirínom po dobu 8, 12 a 24 týždňov, v uvedenom poradí.

V klinických štúdiách sa únava a bolesť hlavy vyskytovali častejšie u pacientov liečených ledipasvirom/sofosbuvírom v porovnaní s placebom. Pri skúmaní ledipasviru/sofosbuviru s ribavirínom boli najčastejšie nežiaduce účinky kombinovanej liečby ledipasvirom/sofosbuvírom a ribavirínom v súlade so známym bezpečnostným profilom liečby ribavirínom, bez zvýšenia frekvencie alebo závažnosti očakávaných nežiaducich účinkov lieku.

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek boli identifikované pri liečbe Harvoni (tabuľka 4). Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa tried telesných orgánových systémov a frekvencií. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10000$).

Tabuľka 4: Nežiaduce účinky lieku identifikované pri liečbe Harvoni

Frekvencia	Nežiaduci účinok lieku
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Veľmi časté	bolesť hlavy
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Časté	vyrážka
<i>Celkové poruchy:</i>	
Veľmi časté	únava

Pacienti s dekompenzovanou cirhózou a/alebo ktorí čakajú na transplantáciu pečene alebo sú po transplantácii pečene

Bezpečnostný profil ledipasviru/sofosbuviru s ribavirínom počas 12 alebo 24 týždňov liečby u pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene a/alebo u pacientov po transplantácii pečene sa hodnotil v otvorenej štúdii (SOLAR-1). U pacientov s dekompenzovanou cirhózou a/alebo u tých, ktorí boli po transplantácii pečene a ktorí dostávali ledipasvir/sofosbuvir s ribavirínom, neboli zistené žiadne nové nežiaduce účinky lieku. Aj keď sa nežiaduce udalosti vrátane závažných nežiaducich udalostí vyskytli v tejto štúdii častejšie v porovnaní so štúdiami, z ktorých boli vylúčení dekompenzovaní pacienti a/alebo pacienti, ktorí boli po transplantácii pečene, tieto pozorované nežiaduce udalosti boli očakávanými nežiaducimi udalosťami, ktoré sú klinickým následkom pokročilého ochorenia pečene a/alebo transplantácie, alebo boli v súlade so známym bezpečnostným profilom ribavirínu (pozri časť 5.1 s podrobnými informáciami tejto štúdie).

Počas liečby došlo u 39 % pacientov liečených ledipasvirom/sofosbuvírom s ribavirínom k poklesu koncentrácie hemoglobínu na < 10 g/dl a u 13 % na $< 8,5$ g/dl. Liečba ribavirínom sa ukončila u 19 % pacientov.

U 10 % príjemcov transplantovanej pečene došlo k modifikácii ich imunosupresívnych látok.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Harvoni u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Srdcové arytmie

Keď sa Harvoni používa pri súbežnom použití amiodarónu a/alebo iných liekov, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu, pozorovali sa prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády (pozri časti 4.4 a 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Najvyššími zdokumentovanými dávkami ledipasviru a sofosbuviru boli dávky 120 mg dvakrát denne po dobu 10 dní a jednorazová dávka 1200 mg, v uvedenom poradí. V týchto štúdiách vykonávaných u zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovali žiadne neobvyklé účinky pri týchto úrovniach dávok a nežiaduce reakcie sa vyskytovali v podobnej frekvencii a závažnosti, aké boli hlásené v skupinách s placebom. Účinky vyšších dávok nie sú známe.

Pri predávkovaní Harvoni nie je k dispozícii žiadna špecifická protilátka. Ak dôjde k predávkovaniu, musia sa u pacienta sledovať príznaky toxicity. Liečba predávkovania Harvoni zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane sledovania životných funkcií, ako aj pozorovanie klinického stavu pacienta. Nie je pravdepodobné, že by hemodialýza viedla k významnému odstráneniu ledipasviru, pretože ledipasvir je vysoko viazaný na plazmatické proteíny. Hemodialýza môže efektívne odstrániť metabolit sofosbuviru prevládajúci v obehu, GS-331007, s podielom vylučovania 53 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: priamo účinkujúce antivirotikum, ATC kód: J05AX65

Mechanizmus účinku

Ledipasvir je inhibítor HCV cielený na proteín HCV NS5A, ktorý je nevyhnutný na replikáciu RNA aj zoskupovanie viriónov HCV. Biochemické potvrdenie inhibície NS5A ledipasvirom nie je momentálne možné, pretože NS5A nemá žiadnu enzymatickú funkciu. Štúdie *in vitro* selektívnej rezistencie a skríženej rezistencie naznačujú, že účinok ledipasviru je cielený na NS5A.

Sofosbuvir je inhibítor RNA polymerázy NS5B vírusu HCV všetkých genotypov závislej od RNA, ktorá je nevyhnutná na vírusovú replikáciu. Sofosbuvir je nukleotidový prekurzor, ktorý prechádza vnútrobunkovým metabolizmom, pričom sa tvorí farmakologicky aktívny trifosfát uridínového analógu (GS-461203), ktorý môže byť začlenený do HCV RNA prostredníctvom polymerázy NS5B a spôsobuje termináciu reťazca. GS-461203 (aktívny metabolit sofosbuviru) nie je inhibítorom polymeráz ľudskej DNA a RNA ani inhibítorom polymerázy mitochondriálnej RNA.

Antivírusová aktivita

Hodnoty EC₅₀ ledipasviru a sofosbuviru voči replikónom s úplnou dĺžkou alebo chimérickým replikónom kódujúcim sekvencie NS5A a NS5B z klinických izolátov sú uvedené v tabuľke 5. Prítomnosť 40 % ľudskeho séra nemala žiadny vplyv na anti-HCV aktivitu sofosbuviru, ale 12-násobne znížila anti-HCV aktivitu ledipasviru voči replikónom HCV genotypu 1a.

Tabuľka 5: Aktivita ledipasviru a sofosbuviru voči chimérickým replikónom

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

a. Nestále replikóny prenášajúce NS5A alebo NS5B z izolátov pacienta.

b. Na testovanie ledipasviru boli použité chimérické replikóny prenášajúce gény NS5A genotypu 2b, 5a, 6a a 6e a na testovanie sofosbuviru boli použité chimérické replikóny prenášajúce gény NS5B genotypu 2b, 5a alebo 6a.

Rezistencia

V bunkovej kultúre

Replikóny HCV so zníženou citlivosťou voči ledipasviru boli vybraté v bunkovej kultúre pre genotyp 1a a 1b. Znížená citlivosť voči ledipasviru bola spojená s primárnou substitúciou Y93H v NS5A u genotypov 1a aj 1b. Okrem toho sa vyvinula substitúcia Q30E v replikónoch genotypu 1a. Cielená mutagenéza RAV NS5A preukázala, že substitúciami vedúcimi k > 100-násobnej až ≤ 1000-násobnej zmene citlivosti voči ledipasviru sú Q30H/R, L31I/M/V, P32L a Y93T u genotypu 1a a P58D a Y93S u genotypu 1b; substitúciami vedúcimi k > 1000-násobnej zmene sú M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S u genotypu 1a a A92K a Y93H u genotypu 1b.

Replikóny HCV so zníženou citlivosťou voči sofosbuviru boli vybraté v bunkovej kultúre pre viacero genotypov vrátane 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a a 6a. Znížená citlivosť voči sofosbuviru bola spojená s primárnou substitúciou S282T v NS5B u všetkých skúmaných replikónových genotypov. Cielená mutagenéza substitúcie S282T v replikónoch 8 genotypov viedla k 2- až 18-násobnému zníženiu citlivosti voči sofosbuviru a znížila schopnosť vírusovej replikácie o 89 % až 99 % v porovnaní s príslušným divokým typom.

V klinických štúdiách – genotyp 1

V analýze súhrnných údajov od pacientov, ktorí dostávali ledipasvir/sofosbuvir v štúdiách fázy 3 (ION-3, ION-1 a ION-2), splnilo 37 pacientov (29 s genotypom 1a a 8 s genotypom 1b) podmienky pre zaradenie do analýzy rezistencie z dôvodu virologického zlyhania alebo predčasného ukončenia užívania skúmaného lieku a úrovne HCV RNA > 1000 IU/ml. Údaje z hlbokého sekvenovania NS5A a NS5B (limit testu 1 %) po začatí štúdie boli k dispozícii pre 37/37 a 36/37 pacientov, v uvedenom poradí.

Varianty NS5A súvisiace s rezistenciou (*Resistance-Associated Variants*, RAV) sa pozorovali v izolátoch po začatí štúdie u 29/37 pacientov (22/29 s genotypom 1a a 7/8 s genotypom 1b), ktorí nedosiahli trvalú virologickú odpoveď (*Sustained Virologic Response*, SVR). Z 29 pacientov s genotypom 1a, ktorí splnili podmienky pre zaradenie do testovania rezistencie, vykazovalo 22/29 (76 %) pacientov pri virologickom zlyhaní najmenej jeden RAV NS5A na pozíciách K24, M28, Q30, L31, S38 a Y93, zatiaľ čo u zvyšných 7/29 pacientov sa nezistili v čase virologického zlyhania žiadne RAV NS5A. Najčastejšími variantmi boli Q30R, Y93H a L31M. Z 8 pacientov s genotypom 1b, ktorí splnili podmienky pre zaradenie do testovania rezistencie, vykazovalo 7/8 (88 %) pacientov v čase virologického zlyhania najmenej jeden RAV NS5A na pozíciách L31 a Y93, zatiaľ čo u 1/8 pacientov sa nezistili pri virologickom zlyhaní žiadne RAV NS5A. Najčastejším variantom bol Y93H. Spomedzi 8 pacientov, u ktorých sa nezistili v čase virologického zlyhania žiadne RAV NS5A, podstúpilo 7 pacientov 8 týždňov liečby (n = 3 s ledipasvirom/sofosbuvírom, n = 4 s ledipasvirom/sofosbuvírom a ribavirínom) a 1 pacient dostával ledipasvir/sofosbuvir po dobu 12 týždňov. Izoláty získané po začatí štúdie od pacientov, ktorí v čase

virologického zlyhania vykazovali RAV NS5A, mali na základe fenotypových analýz 20- až najmenej 243-násobne (najvyššia testovaná dávka) zníženú citlivosť voči ledipasviru. Cílená mutagenéza substitúcie Y93H u genotypu 1a aj 1b, ako aj substitúcia Q30R a L31M u genotypu 1a viedli k vysokým hodnotám zníženia citlivosti voči ledipasviru (544- až 1677-násobná zmena hodnoty EC₅₀).

V štúdiách fázy 3 sa u žiadneho izolátu s virologickým zlyhaním nezistila substitúcia S282T v NS5B súvisiaca s rezistenciou voči sofosbuviru. U jedného pacienta sa však zistila v čase virologického zlyhania po 8 týždňoch liečby ledipasvirom/sofosbuvikom v štúdii fázy 2 (LONESTAR) substitúcia S282T v NS5B v kombinácii so substitúciami L31M, Y93H a Q30L v NS5A. Tento pacient sa následne znova liečil ledipasvirom/sofosbuvikom a ribavirínom po dobu 24 týždňov a po opätovnej liečbe dosiahol SVR.

V štúdii SIRIUS (pozri nižšie „Klinická účinnosť a bezpečnosť“) došlo po liečbe ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirínom alebo bez neho u 5 pacientov s infekciou genotypu 1 k relapsu ochorenia. RAV NS5A sa pozorovali v čase relapsu u 5/5 pacientov (pre genotyp 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] a Q30R [n = 1]; pre genotyp 1b: Y93H [n = 3]).

V štúdii SOLAR-1 (pozri nižšie „Klinická účinnosť a bezpečnosť“) došlo po liečbe ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirínom u 13 pacientov s infekciou genotypu 1 k relapsu ochorenia. RAV NS5A sa pozorovali v čase relapsu u 11/13 pacientov (pre genotyp 1a: samotná Q30R [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; pre genotyp 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

V klinických štúdiách – genotyp 2, 3, 4, 5 a 6

RAV NS5A: U pacientov infikovaných genotypom 2 nedošlo v tejto klinickej štúdii k relapsu ochorenia, a preto neexistujú žiadne údaje týkajúce sa RAV NS5A v čase virologického zlyhania.

U pacientov infikovaných genotypom 3, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu, sa v čase zlyhania obvykle nezistil vývoj RAV NS5A (vrátane zvýšenia RAV prítomných vo východiskovom stave) (n = 17).

V prípade infekcie genotypom 4, 5 a 6 sa vyhodnocovali iba malé počty pacientov (spolu 5 pacienti s virologickým zlyhaním). Substitúcia Y93C v NS5A vznikla v HCV u 1 pacienta (genotyp 4), zatiaľ čo RAV NS5A prítomné vo východiskovom stave sa pozorovali v čase virologického zlyhania u všetkých pacientov.

RAV NS5B: Substitúcia S282T v NS5B vznikla v HCV v prípade 1/17 zlyhaní s genotypom 3, a v HCV v prípade 1/3, 1/1 a 1/1 zlyhaní s genotypom 4, 5 a 6 v uvedenom poradí.

Vplyv východiskových variantov HCV súvisiacich s rezistenciou na výsledok liečby

Genotyp 1

Vykonal sa analýza na preskúmanie súvislosti medzi vopred existujúcimi východiskovými RAV NS5A a výsledkom liečby. V analýze súhrnných údajov zo štúdií fázy 3 malo 16 % pacientov východiskové RAV NS5A zistené pomocou populačného alebo hlbokého sekvenovania bez ohľadu na podtyp. Výskyt východiskových RAV NS5A bol nadmerne zvýšený u pacientov, u ktorých došlo v štúdiách fázy 3 k relapsu ochorenia (pozri časť „Klinická účinnosť a bezpečnosť“).

Po 12 týždňoch liečby ledipasvirom/sofosbuvikom (bez ribavirínu) predtým liečených pacientov (skupina 1 v štúdii ION-2) dosiahli SVR 4/4 pacientov s východiskovými RAV NS5A vedúcimi k ≤ 100 -násobnej zmene citlivosti voči ledipasviru. V rovnakej liečebnej skupine sa u pacientov s východiskovými RAV NS5A vedúcimi k > 100 -násobnej zmene vyskytol relaps ochorenia u 4/13 (31 %) pacientov, v porovnaní s 3/95 (3 %) pacientmi bez akýchkoľvek východiskových RAV alebo s RAV vedúcim k ≤ 100 -násobnej zmene.

Po 12 týždňoch liečby ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirínom u predtým liečených pacientov s kompenzovanou cirhózou (SIRIUS, n = 77) dosiahlo SVR12 8/8 pacientov s východiskovými RAV NS5A vedúcimi k >100-násobnému zníženiu citlivosti voči ledipasviru.

Skupinu RAV NS5A pozorovaných u pacientov, ktoré viedli k > 100-násobnému posunu, tvorili nasledujúce substitúcie v genotype 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) alebo v genotype 1b (Y93H). Podiel takýchto východiskových RAV NS5A pozorovaný pri hlbokom sekvenovaní sa líšil od veľmi nízkeho (limit testu = 1 %) až po vysoký (hlavná časť populácie v plazme).

Vo východiskovej sekvencii NS5B sa populačným ani hlbokým sekvenovaním nezistila u žiadneho pacienta v štúdiách fázy 3 substitúcia S282T súvisiaca s rezistenciou voči sofosbuviru. SVR sa dosiahla u všetkých 24 pacientov (n = 20 s L159F+C316N, n = 1 s L159F a n = 3 s N142T), ktorí mali východiskové varianty súvisiace s rezistenciou voči nukleozidovým inhibítorm NS5B.

Po 12-týždňovej liečbe ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirínom nedošlo u pacientov po transplantácii pečene s kompenzovaným ochorením pečene (SOLAR-1) k relapsu ochorenia ani u jedného (n = 8) pacienta s východiskovými RAV NS5A vedúcimi k > 100-násobnej zmene citlivosti voči ledipasviru. Po 12-týždňovej liečbe ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirínom došlo k relapsu ochorenia u 3/7 pacientov s dekompenzovaným ochorením (bez ohľadu na stav transplantácie pečene) s východiskovými RAV NS5A vedúcimi k > 100-násobnému zníženiu citlivosti voči ledipasviru v porovnaní so 4/68 pacientov bez akýchkoľvek východiskových RAV alebo s RAV vedúcim k ≤ 100-násobnému zníženiu citlivosti voči ledipasviru.

Genotyp 2, 3, 4, 5 a 6

Z dôvodu obmedzenej veľkosti štúdií sa vplyv východiskových RAV NS5A na výsledok liečby u pacientov s CHC s genotypom 2, 3, 4, 5 alebo 6 úplne nevyhodnotil. Na základe prítomnosti alebo neprítomnosti východiskových RAV NS5A sa nepozorovali žiadne významné rozdiely vo výsledkoch.

Skrížená rezistencia

Ledipasvir bol plne aktívny proti substitúcii S282T v NS5B súvisiacej s rezistenciou voči sofosbuviru, zatiaľ čo všetky substitúcie v NS5A súvisiace s rezistenciou voči ledipasviru boli plne citlivé na sofosbuvir. Sofosbuvir aj ledipasvir boli plne aktívne voči substitúciám súvisiacim s rezistenciou na iné triedy priamo účinkujúcich antivirov s rôznymi mechanizmami účinku, ako sú napríklad nenukleozidové inhibítory NS5B a inhibítory proteázy NS3. Substitúcie NS5A vedúce k rezistencii voči ledipasviru môžu znižovať antivírusovú aktivitu iných inhibítorov NS5A.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Harvoni (ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) sa vyhodnocovala v troch otvorených štúdiách fázy 3 s údajmi dostupnými pre spolu 1950 pacientov s CHC genotypu 1. Tieto tri štúdie fázy 3 zahŕňali jednu štúdiu vykonávanú u predtým neliečených pacientov bez cirhózy (ION-3), jednu štúdiu vykonávanú u predtým neliečených pacientov s cirhózou a bez cirhózy (ION-1) a jednu štúdiu vykonávanú u pacientov s cirhózou a bez cirhózy, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba na báze interferónu vrátane režimov liečby obsahujúcich inhibítory proteázy HCV (ION-2). Pacienti v týchto štúdiách mali kompenzované ochorenie pečene. Všetky tri štúdie fázy 3 vyhodnocovali účinnosť ledipasviru/sofosbuviru s ribavirínom alebo bez ribavirínu.

Trvanie liečby bolo v každej štúdii pevne určené. Sérové hodnoty HCV RNA boli počas klinických štúdií merané použitím testu COBAS TaqMan HCV (verzia 2.0) určeného na použitie so systémom High Pure System. Test mal spodný limit kvantifikácie (*Lower Limit of Quantification*, LLOQ) na úrovni 25 IU/ml. SVR bola primárnym koncovým ukazovateľom určenia miery vyliečenia z infekcie HCV a bola definovaná ako hladina HCV RNA nižšia ako LLOQ po 12 týždňoch od skončenia liečby.

Predtým neliečení dospelí bez cirhózy – ION-3 (štúdia 0108) – genotyp 1

Štúdia ION-3 vyhodnocovala 8 týždňov liečby ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirínom alebo bez ribavirínu a 12 týždňov liečby ledipasvirom/sofosbuvikom u predtým neliečených pacientov bez

cirhózy s CHC genotypu 1. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 do jednej z troch liečebných skupín a rozvrstvení podľa genotypu HCV (1a oproti 1b).

Tabuľka 6: Demografické a východiskové charakteristiky v štúdiu ION-3

Charakteristika pacientov	LDV/SOF 8 týždňov (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 týždňov (n = 216)	LDV/SOF 12 týždňov (n = 216)	SPOLU (n = 647)
Vek (roky): medián (rozsah)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Mužské pohlavie	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Rasa: Černosi/afro-američania	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Belosi	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotyp 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
Genotyp IL28CC	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Skóre Metavir podľa testu FibroTest^b</i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Neinterpretovateľné	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Jeden pacient v skupine s 8-týždňovou liečbou LDV/SOF nemal potvrdený podtyp genotypu 1.

b. Dostupné výsledky testu FibroTest boli priradené ku skóre Metavir nasledovne: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabuľka 7: Miery odpovede v štúdiu ION-3

	LDV/SOF 8 týždňov (n = 215)	LDV/SOF +RBV 8 týždňov (n = 216)	LDV/SOF 12 týždňov (n = 216)
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Výsledok pre pacientov bez SVR</i>			
Virologické zlyhanie počas liečby	0/215	0/216	0/216
Relaps ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Iné ^b	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
<i>Genotyp</i>			
Genotyp 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Genotyp 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

a. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

b. Kategória „Iné“ zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR a nesplnili kritériá virologického zlyhania (napr. nedostupnosť na vyšetrenie po skončení liečby).

8-týždňová liečba ledipasvirom/sofosbuvírom bez ribavirínu bola porovnateľná s 8-týždňovou liečbou ledipasvirom/sofosbuvírom s ribavirínom (0,9 % rozdiel v liečbe, 95 % interval spoľahlivosti: -3,9 % až 5,7 %) a 12-týždňovou liečbou ledipasvirom/sofosbuvírom (-2,3 % rozdiel v liečbe, 97,5 % interval spoľahlivosti: -7,2 % až 3,6 %). Medzi pacientmi s východiskovými hladinami HCV RNA < 6 miliónov IU/ml bola SVR na úrovni 97 % (119/123) pri 8-týždňovej liečbe ledipasvirom/sofosbuvírom a na úrovni 96 % (126/131) pri 12-týždňovej liečbe ledipasvirom/sofosbuvírom.

Tabuľka 8: Miery výskytu relapsu ochorenia podľa východiskových charakteristík v štúdiu ION-3, populácia s virologickým zlyhaním*

	LDV/SOF 8 týždňov (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 týždňov (n = 210)	LDV/SOF 12 týždňov (n = 211)
<i>Pohlavie</i>			
Muži	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Ženy	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>Genotyp IL28</i>			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
Iné ako CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
<i>Východisková hladina HCV RNA^a</i>			
HCV RNA < 6 miliónov IU/ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV RNA ≥ 6 miliónov IU/ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Pacienti, ktorí boli nedostupní na vyšetrenie po skončení liečby alebo ktorí odvolali súhlas, boli vylúčení.

a. Hodnoty HCV RNA sa určovali pomocou testu Roche TaqMan; hodnoty HCV RNA sa môžu u pacienta medzi jednotlivými návštevami líšiť.

Predtým neliečení dospelí s cirhózou alebo bez cirhózy – ION-1 (štúdia 0102) – genotyp 1
ION-1 bola randomizovaná, otvorená štúdia, ktorá vyhodnocovala 12 a 24 týždňov liečby ledipasvirom/sofosbuvírom s ribavirínom alebo bez ribavirínu u 865 predtým neliečených pacientov s CHC genotypu 1 vrátane pacientov s cirhózou (randomizovaných v pomere 1:1:1:1). Randomizácia bola rozvrstvená podľa prítomnosti alebo neprítomnosti cirhózy a podľa genotypu HCV (1a oproti 1b).

Tabuľka 9: Demografické a východiskové charakteristiky v štúdiu ION-1

Charakteristika pacientov	LDV/SOF 12 týždňov (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 týždňov (n = 217)	LDV/SOF 24 týždňov (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 týždňov (n = 217)	SPOLU (n=865)
Vek (roky): medián (rozsah)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Mužské pohlavie	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Rasa: Černosi/afro-američania	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Belosi	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotyp 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
Genotyp IL28CC	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Skóre Metavir podľa testu FibroTest^b</i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Neinterpretovateľné	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. Dvaja pacienti v skupine s 12-týždňovou liečbou LDV/SOF, jeden pacient v skupine s 12-týždňovou liečbou LDV/SOF+RBV, dvaja pacienti v skupine s 24-týždňovou liečbou LDV/SOF a dvaja pacienti v skupine s 24-týždňovou liečbou LDV/SOF+RBV nemali potvrdený podtyp genotypu 1.

b. Dostupné výsledky testu FibroTest sú priradené ku skóre Metavir nasledovne: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabuľka 10: Miery odpovede v štúdiu ION-1

	LDV/SOF 12 týždňov (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 týždňov (n = 217)	LDV/SOF 24 týždňov (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 týždňov (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Výsledok pre pacientov bez SVR</i>				
Virologické zlyhanie počas liečby	0/213 ^a	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Relaps ^b	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Iné ^c	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>Miery SVR pre vybrané podskupiny</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotyp 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Cirhóza^d</i>				
Nie	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Áno	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

a. Jeden pacient bol vylúčený zo skupiny s 12-týždňovou liečbou LDV/SOF a jeden pacient bol vylúčený zo skupiny s 24-týždňovou liečbou LDV/SOF+RBV, pretože obaja pacienti boli infikovaní CHC genotypu 4.

b. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

c. Kategória „Iné“ zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR a nespĺnili kritériá virologického zlyhania (napr. nedostupnosť na vyšetrenie po skončení liečby).

d. Pacienti s chýbajúcimi informáciami o stave cirhózy boli vylúčení z tejto analýzy podskupín.

Predtým liečení dospelí s cirhózou alebo bez cirhózy – ION-2 (štúdia 0102) – genotyp 1

ION-2 bola randomizovaná, otvorená štúdia, ktorá vyhodnocovala 12 a 24 týždňov liečby ledipasvirom/sofosbuvírom s ribavirínom alebo bez ribavirínu (randomizácia v pomere 1:1:1:1) u pacientov infikovaných HCV genotypu 1 s cirhózou alebo bez cirhózy, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba na báze interferónu vrátane režimov liečby obsahujúcich inhibítory proteázy HCV. Randomizácia bola rozvrstvená podľa prítomnosti alebo neprítomnosti cirhózy, podľa genotypu HCV (1a oproti 1b) a podľa odpovede na predchádzajúcu liečbu HCV (relaps/prepuknutie ochorenia oproti chýbajúcej odpovedi).

Tabuľka 11: Demografické a východiskové charakteristiky v štúdiu ION-2

Charakteristika pacientov	LDV/SOF 12 týždňov (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 týždňov (n = 111)	LDV/SOF 24 týždňov (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 týždňov (n = 111)	SPOLU (n = 440)
Vek (roky): medián (rozsah)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Mužské pohlavie	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Rasa: Černosi/afro-američania	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Belosi	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotyp 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Predchádzajúca liečba HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
Inhibitor proteázy HCV + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
Genotyp IL28CC	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Skóre Metavir podľa testu FibroTest^b</i>					
F0-F1	14 % (15)	10 % (11)	12 % (13)	16 % (18)	13 % (57)
F2	28 % (31)	26 % (29)	28 % (31)	30 % (33)	28 % (124)
F3-F4	58 % (63)	64 % (71)	58 % (63)	54 % (60)	58 % (257)
Neinterpretovateľné	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a. U jedného pacienta v skupinách s 24-týždňovou liečbou LDV/SOF a jedného pacienta v skupine s 24-týždňovou liečbou LDV/SOF+RBV zlyhala predchádzajúca liečba na báze nepegylovaného interferónu.

b. Dostupné výsledky testu FibroTest sú priradené ku skóre Metavir nasledovne: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabuľka 12: Miery odpovede v štúdiu ION-2

	LDV/SOF 12 týždňov (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 týždňov (n = 111)	LDV/SOF 24 týždňov (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 týždňov (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Výsledok pre pacientov bez SVR</i>				
Virologické zlyhanie počas liečby	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Relaps ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Iné ^b	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
<i>Miery SVR pre vybrané podskupiny</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotyp 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Cirhóza</i>				
Nie	95 % (83/87)	100 % (88/88) ^c	99 % (85/86) ^c	99 % (88/89)
Áno ^d	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Predchádzajúca liečba HCV</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
Inhibitor proteázy HCV + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

a. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

b. Kategória „Iné“ zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR a nesplnili kritériá virologického zlyhania (napr. nedostupnosť na vyšetrenie po skončení liečby).

c. Pacienti s chýbajúcimi informáciami o stave cirhózy boli vylúčení z tejto analýzy podskupín.

d. Skóre Metavir = 4 alebo skóre Ishak ≥ 5 na základe biopsie pečene alebo skóre FibroTest > 0,75 a (APRI) > 2.

Tabuľka 13 uvádza miery výskytu relapsu ochorenia pri 12-týždňových režimoch liečby (s ribavirínom alebo bez ribavirínu) pre vybrané podskupiny (pozri tiež predchádzajúcu časť „Vplyv východiskových variantov HCV súvisiacich s rezistenciou na výsledok liečby“). U pacientov bez cirhózy sa relapsy ochorenia vyskytovali iba v prítomnosti východiskových RAV NS5A a počas liečby ledipasvirom/sofosbuvírom bez ribavirínu. U pacientov s cirhózou sa relapsy ochorenia vyskytovali v oboch režimoch liečby, v neprítomnosti aj v prítomnosti východiskových RAV NS5A.

Tabuľka 13: Miery relapsu ochorenia pre vybrané podskupiny v štúdiu ION-2

	LDV/SOF 12 týždňov (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 týždňov (n = 111)	LDV/SOF 24 týždňov (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 týždňov (n = 111)
Počet pacientov s odpoveďou na liečbu na jej konci	108	111	109	110
<i>Cirhóza</i>				
Nie	5 % (4/86) ^a	0 % (0/88) ^b	0 % (0/86) ^b	0 % (0/88)
Áno	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Prítomnosť východiskových substitúcií v NS5A súvisiacich s rezistenciou^c</i>				
Nie	3 % (3/91) ^d	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) ^f
Áno	24 % (4/17) ^e	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

a. Všetci títo 4 pacienti bez cirhózy, u ktorých došlo k relapsu ochorenia, mali východiskové polymorfizmy NS5A súvisiace s rezistenciou.

b. Pacienti s chýbajúcimi informáciami o stave cirhózy boli vylúčení z tejto analýzy podskupín.

c. Analýza (hlbokým sekvenovaním) zahŕňala polymorfizmy NS5A súvisiace s rezistenciou, ktoré viedli k > 2,5-násobnej zmene hodnoty EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/I/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T a Y93C/F/H/N/S pre infekciu HCV genotypu 1a a L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K a Y93C/H/N/S pre infekciu HCV genotypu 1b).

d. 3/3 z týchto pacientov mali cirhózu.

e. 0/4 z týchto pacientov malo cirhózu.

f. Jeden pacient, ktorý dosiahol na konci liečby vírusovú záťaž < LLOQ, mal chýbajúce údaje o východiskových hodnotách NS5A a bol z tejto analýzy vylúčený.

Predtým liečení dospelí s cirhózou – SIRIUS – genotyp 1

Štúdia SIRIUS zahŕňala pacientov s kompenzovanou cirhózou, u ktorých najprv zlyhala liečba pegylovaným interferónom (PEG-IFN) + ribavirínom a potom u nich zlyhal režim liečby obsahujúci pegylovaný interferón + ribavirín + inhibítor proteázy NS3/4A. Cirhóza bola definovaná biopsiou, výsledkom testu Fibroscan ($> 12,5$ kPa) alebo FibroTest $> 0,75$ a indexom pomeru AST:trombocyty (APRI) > 2 .

Štúdia (dvojito zalepená a placebom kontrolovaná) hodnotila 24-týždňovú liečbu ledipasvirom/sofosbuvírom (s placebom pre ribavirín) oproti 12-týždňovej liečbe ledipasvirom/sofosbuvírom s ribavirínom. Pacienti v druhej liečebnej skupine dostávali počas prvých 12 týždňov placebo (pre ledipasvir/sofosbuvir a ribavirín), potom nasledovala ďalších 12 týždňov aktívna zaslepená liečba. Pacienti boli rozvrstvení podľa genotypu HCV (1a oproti 1b) a podľa odpovede na predchádzajúcu liečbu (či dosiahli HCV RNA $< \text{LLOQ}$).

Demografické a východiskové charakteristiky boli v rámci týchto dvoch liečebných skupín vyvážené. Medián veku bol 56 rokov (rozsah: 23 až 77), 74 % pacientov boli muži, 97 % pacientov boli belosi, 63 % malo infekciu HCV genotypu 1a, 94 % malo alely IL28B iné ako CC (CT alebo TT).

Zo 155 zaradených pacientov ukončil 1 pacient liečbu vo fáze podávania placeba. Zo zvyšných 154 pacientov celkovo 149 dosiahlo SVR12 v rámci oboch liečebných skupín; 96 % (74/77) pacientov zo skupiny s 12-týždňovou liečbou ledipasvirom/sofosbuvírom s ribavirínom a 97 % (75/77) pacientov zo skupiny s 24-týždňovou liečbou ledipasvirom/sofosbuvírom. U všetkých 5 pacientov, ktorí nedosiahli SVR12, došlo po odpovedi na konci liečby k relapsu ochorenia (pozri časť „Rezistencia“ – „V klinických štúdiách“ vyššie).

Predtým liečení dospelí, u ktorých zlyhala liečba sofosbuvírom + ribavirínom ± PEG-IFN

Účinnosť ledipasviru/sofosbuviru u pacientov, u ktorých predtým zlyhala liečba sofosbuvírom + ribavirínom ± PEG-IFN, je podporovaná dvoma klinickými štúdiami. V štúdií 1118 sa 44 pacientov s infekciou genotypu 1, vrátane 12 pacientov s cirhózou, u ktorých predtým zlyhala liečba sofosbuvírom + ribavirínom + PEG-IFN alebo sofosbuvírom + ribavirínom, liečilo ledipasvirom/sofosbuvírom + ribavirínom 12 týždňov. Úroveň SVR bola 100 % (44/44). Do štúdie ION-4 bolo zaradených 13 pacientov súbežne infikovaných HCV/HIV s genotypom 1, vrátane 1 pacienta s cirhózou, u ktorých zlyhal režim liečby sofosbuvírom + ribavirínom. Po 12 týždňoch liečby ledipasvirom/sofosbuvírom bola úroveň SVR 100 % (13/13).

Dospelí súbežne infikovaní HCV/HIV – ION-4

ION-4 bola otvorená klinická štúdia, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť 12-týždňovej liečby ledipasvirom/sofosbuvírom bez ribavirínu u predtým neliečených a už liečených pacientov infikovaných HCV s CHC genotypu 1 alebo 4, ktorí boli súbežne infikovaní HIV-1. U predtým liečených pacientov zlyhala predchádzajúca liečba PEG-INF + ribavirínom ± inhibítorom HCV proteázy alebo sofosbuvírom + ribavirínom ± PEG-INF. Pacienti podstupovali stabilnú antiretrovirovú liečbu HIV-1, ktorá zahŕňala emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát podávané s efavirenzom, rilpivirínom alebo raltegravírom.

Medián veku bol 52 rokov (rozsah: 26 až 72), 82 % pacientov boli muži, 61 % pacientov boli belosi, 34 % boli černosi, 75 % malo infekciu HCV genotypu 1a, 2 % malo infekciu genotypu 4, 76 % malo alely IL28B iné ako CC (CT alebo TT) a 20 % malo kompenzovanú cirhózu. Päťdesiatpäť percent (55%) pacientov bolo už predtým liečených.

Tabuľka 14: Miery odpovede v štúdiu ION-4

	LDV/SOF 12 týždňov (n = 335)
SVR	96 % (321/335) ^a
<i>Výsledok pre pacientov bez SVR</i>	
Virologické zlyhanie počas liečby	< 1 % (2/335)
Relaps ^b	3 % (10/333)
Iné ^c	< 1 % (2/335)
<i>Miery SVR pre vybrané podskupiny</i>	
Pacienti s cirhózou	94 % (63/67)
Predtým liečení pacienti s cirhózou	98 % (46/47)

a. Do štúdie bolo zaradených 8 pacientov s infekciou HCV genotypu 4, pričom 8/8 dosiahlo SVR12.

b. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA < LLOQ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

c. Kategória „Iné“ zahŕňa pacientov, ktorí nedosiahli SVR a nesplnili kritériá virologického zlyhania (napr. nedostupnosť na vyšetrenie po skončení liečby).

Dospelí súbežne infikovaní HCV/HIV – ERADICATE

ERADICATE bola otvorená štúdia na vyhodnotenie 12-týždňovej liečby ledipasvirom/sofosbuvírom u 50 pacientov s CHC genotypu 1 súbežne infikovaných HIV. Všetci pacienti boli predtým neliečení na HCV a boli bez cirhózy, 26 % (13/50) pacientov predtým nedostávalo antiretrovírusovú liečbu HIV a 74 % (37/50) pacientov dostávalo súbežnú antiretrovírusovú liečbu HIV. V čase predbežnej analýzy dokončilo 40 pacientov 12-týždňovú liečbu a hodnota SVR12 bola na úrovni 98 % (39/40).

Pacienti čakajúci na transplantáciu pečene a po transplantácii pečene – SOLAR-1

SOLAR-1 je otvorená, multicentrická štúdia vyhodnocujúca 12- a 24-týždňovú liečbu ledipasvirom/sofosbuvírom a ribavirínom u pacientov s CHC genotypu 1 alebo 4, ktorí majú pokročilé ochorenie pečene a/alebo ktorí podstúpili transplantáciu pečene. Vyhodnocuje sa sedem populácií pacientov (pacienti s dekompenzovanou cirhózou [CPT B a C] pred transplantáciou, bez cirhózy po transplantácii, CPT A po transplantácii, CPT B po transplantácii, CPT C po transplantácii, fibrotizujúca cholestatická hepatitída [FCH] po transplantácii). Pacienti so skóre CPT > 12 boli vylúčení.

Tabuľka 15: Miery odpovede (SVR12) v štúdiu SOLAR-1

	LDV/SOF+RBV 12 týždňov (n = 168)^a		LDV/SOF+RBV 24 týždňov (n = 163)^a	
	SVR	Relaps	SVR	Relaps
<i>Pred transplantáciou</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>Po transplantácii</i>				
Skóre Metavir F0 – F3	96 % (53/55)	3,6 % (2/55)	98 % (55/56)	0 % (0/55)
CPT A ^b	96 % (25/26)	0 % (0/25)	96 % (24/25)	0 % (0/24)
CPT B ^b	85 % (22/26)	4,3 % (1/23)	88 % (23/26)	0 % (0/23)
CPT C ^b	60 % (3/5)	40,0 % (2/5)	75 % (3/4)	25 % (1/4)
FCH	100 % (4/4)	0 % (0/4)	100 % (2/2)	0 % (0/2)

a. Šiesti pacienti (1 v 12-týždňovej skupine, 5 v 24-týždňovej skupine) s HCV RNA < LLOQ pri poslednom meraní pred transplantáciou, u ktorých sa transplantácia vykonala pred SVR12, boli vylúčení z analýz SVR12 a relapsu. Do analýz relapsu boli zahrnutí iba pacienti, ktorí dosiahli SVR12 alebo u ktorých došlo k relapsu.

b. CPT = Child-Pugh-Turcotte, CPT A = skóre CPT 5 – 6 (kompenzovaní), CPT B = skóre CPT 7 – 9 (dekompenzovaní), CPT C = skóre CPT 10 – 12 (dekompenzovaní).

Zo 169 pacientov s dekompenzovanou cirhózou (CPT B alebo C pred alebo po transplantácii) sa hodnotili z hľadiska MELD a CPT skóre tí pacienti, ktorí dosiahli SVR12 a boli pre nich k dispozícii laboratórne údaje po 12 týždňoch po ukončení liečby (vylúčení boli napr. pacienti, ktorí zomreli, u ktorých sa vykonala transplantácia alebo u ktorých chýbali údaje v tomto časovom bode).

Zmena skóre MELD: 53 % (72/135) a 21 % (28/135) pacientov malo zlepšené alebo nezmenené skóre MELD od východiskových hodnôt do 4 týždňov po ukončení liečby, v uvedenom poradí. Z 35 pacientov, ktorých východiskové skóre MELD bolo ≥ 15 , malo 63 % (22/35) 12 týždňov po ukončení liečby skóre MELD < 15 . Pozorované zlepšenie skóre MELD bolo dôsledkom do značnej miery zlepšených hodnôt celkového bilirubínu.

Zmena skóre CPT: 59 % (79/133) a 34 % (45/133) pacientov malo zlepšené alebo nezmenené skóre CPT od východiskových hodnôt 12 týždňov po ukončení liečby, v uvedenom poradí. Z 39 pacientov, ktorí mali cirhózu CPT C vo východiskovom stave, malo 56 % (22/39) pacientov 12 týždňov po ukončení liečby cirhózu CPT B. Z 99 % pacientov, ktorí mali cirhózu CPT B vo východiskovom stave, malo 29 % (27/92) pacientov 12 týždňov po ukončení liečby cirhózu CPT A. Pozorované zlepšenie skóre CPT bolo dôsledkom do značnej miery zlepšených hodnôt celkového bilirubínu a albumínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri genotype 2, 3, 4, 5 a 6 (pozri tiež časť 4.4)

Ledipasvir/sofosbuvir sa hodnotili pri liečbe inej infekcie ako je infekcia genotypu 1 v malých štúdiách fázy 2, ako je zhrnuté nižšie.

Do týchto klinických štúdií boli zaradení pacienti s cirhózou alebo bez cirhózy, ktorí predtým neboli liečení alebo u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba PEG-IFN + ribavirínom +/- inhibítorom proteázy HCV.

V prípade infekcie s genotypom 2, 4, 5 a 6 pozostávala liečba z ledipasviru/sofosbuviru bez ribavirínu, podávala sa počas 12 týždňov (tabuľka 16). Pri infekcii s genotypom 3 sa ledipasvir/sofosbuvir podával s ribavirínom alebo bez ribavirínu, tiež počas 12 týždňov (tabuľka 17).

Tabuľka 16: Miery odpovedí (SVR12) pri liečbe ledipasvirom/sofosbuvírom počas 12 týždňov u pacientov s HCV s genotypom 2, 4, 5 a 6

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

a. TE: počet predtým liečených pacientov.

b. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA $< \text{LLOQ}$ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

Tabuľka 17: Miery odpovedí (SVR12) u pacientov s infekciou s genotypom 3 (ELEKTRON-2)

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

NS: neskúmané.

a. Menovateľom pre relaps je počet pacientov s HCV RNA $< \text{LLOQ}$ pri ich poslednom vyhodnotení počas liečby.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ledipasvirom/sofosbuvírom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe chronickej hepatitídy C (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní ledipasviru/sofosbuviru pacientom infikovaným HCV sa medián maximálnej plazmatickej koncentrácie ledipasviru pozoroval 4,0 hodiny po podaní dávky. Sofosbuvir sa rýchlo absorboval a medián maximálnej plazmatickej koncentrácie sa pozoroval ~ 1 hodinu po podaní dávky. Medián maximálnej plazmatickej koncentrácie GS-331007 sa pozoroval 4 hodiny po podaní dávky.

Geometrické priemerné hodnoty AUC_{0-24} v ustálenom stave pre ledipasvir ($n = 2113$), sofosbuvir ($n = 1542$) a GS-331007 ($n = 2113$) dosahovali na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u pacientov infikovaných HCV hodnoty 7290, 1320 a 12000 ng•h/ml, v uvedenom poradí. Hodnoty C_{max} v ustálenom stave pre ledipasvir, sofosbuvir a GS-331007 boli 323, 618 a 707 ng/ml, v uvedenom poradí. Hodnoty AUC_{0-24} a C_{max} pre sofosbuvir a GS-331007 boli u zdravých dospelých osôb a pacientov s infekciou HCV podobné. U pacientov infikovaných HCV boli hodnoty AUC_{0-24} a C_{max} pre ledipasvir v porovnaní so zdravými osobami ($n = 191$) o 24 % nižšie a o 32 % nižšie, v uvedenom poradí. Hodnota AUC pre ledipasvir je úmerná dávke v rozsahu dávok 3 až 100 mg. Hodnoty AUC pre sofosbuvir a GS-331007 sú takmer úmerné dávke v rozsahu dávok od 200 mg do 400 mg.

Vplyv jedla

Podanie jednej dávky ledipasviru/sofosbuviru s jedlom so stredným alebo s vysokým obsahom tukov spôsobilo približne 2-násobné zvýšenie hodnoty AUC_{0-inf} sofosbuviru v porovnaní so stavom nalačno, ale na hodnotu C_{max} sofosbuviru to nemalo významný vplyv. Expozície GS-331007 a ledipasviru sa nemenili v prítomnosti žiadneho typu jedla. Harvoni sa môže podávať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Ledipasvir sa viaže z > 99,8 % na ľudské plazmatické proteíny. Po jednorazovej 90 mg dávke [^{14}C]-ledipasviru zdravým osobám bol pomer [^{14}C]-rádioaktivity v krvi oproti plazme v rozsahu medzi 0,51 až 0,66.

Sofosbuvir sa viaže približne zo 61-65 % na ľudské plazmatické proteíny a táto väzba je nezávislá od koncentrácie lieku v rozsahu od 1 µg/ml do 20 µg/ml. Väzba GS-331007 na proteíny je v ľudskej plazme minimálna. Po jednorazovej 400 mg dávke [^{14}C]-sofosbuviru zdravým osobám bol pomer [^{14}C]-rádioaktivity v krvi oproti plazme približne 0,7.

Biotransformácia

In vitro sa nepozoroval žiadny merateľný metabolizmus ledipasviru prostredníctvom ľudských enzýmov CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. Pozorovali sa známky pomalého oxidačného metabolizmu prostredníctvom neznámeho mechanizmu. Po jednorazovej dávke 90 mg [^{14}C]-ledipasviru bola systémová expozícia takmer výhradne spôsobená východiskovým liekom (> 98 %). Nezmenený ledipasvir je tiež hlavnou látkou prítomnou v stolici.

Sofosbuvir sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni, kde sa tvorí farmakologicky aktívny trifosfát nukleozidového analógu GS-461203. Aktívny metabolit nebol pozorovaný. Dráha metabolickej aktivácie zahŕňa postupnú hydrolýzu karboxylesterovej skupiny katalyzovanú ľudským kathepsínom A alebo karboxylesterázou 1 a štiepenie fosforamidátov proteínom 1 viažucim nukleotidy s histidínovou triádou, po čom nasleduje fosforylácia prostredníctvom dráhy pyrimidínovej nukleotidovej biosyntézy. Defosforylácia má za následok tvorbu nukleozidového metabolitu GS-331007, ktorý sa nemôže efektívne refosforylovať a nepreukazuje anti-HCV aktivitu *in vitro*. Pre ledipasvir/sofosbuvir predstavuje GS-331007 približne 85 % celkovej systémovej expozície.

Eliminácia

Po jednorazovej 90 mg perorálnej dávke [^{14}C]-ledipasviru bolo priemerné celkové vylúčenie dávky [^{14}C]-rádioaktivity v stolici a moči 87 %, pričom väčšina rádioaktívnej dávky sa vylúčila v stolici (86 %). Nezmenený ledipasvir vylúčený v stolici predstavoval v priemere 70 % z podanej dávky a oxidačný metabolit M19 predstavoval 2,2 % z dávky. Tieto údaje naznačujú, že žľčové vylučovanie nezmeneného ledipasviru predstavuje hlavnú cestu vylučovania a renálne vylučovanie predstavuje vedľajšiu cestu (približne 1 %). Medián terminálneho polčasu ledipasviru bol u zdravých dobrovoľníkov po podaní ledipasviru/sofosbuviru v stave nalačno 47 hodín.

Po jednorazovej 400 mg perorálnej dávke [^{14}C]-sofosbuviru bolo priemerné celkové vylúčenie dávky vyššie ako 92 %, z čoho sa približne 80 % vylúčilo v moči, 14 % v stolici a 2,5 % vo vydýchnutom vzduchu. Najväčšia časť dávky sofosbuviru vylúčenej v moči bola vo forme GS-331007 (78 %) a 3,5 % sa vylúčilo ako sofosbuvir. Tieto údaje naznačujú, že renálny klírens predstavuje hlavnú dráhu eliminácie GS-331007, ktorý sa vylučuje z veľkej časti aktívne. Mediány terminálnych polčasov sofosbuviru a GS-331007 po podaní ledipasviru/sofosbuviru boli 0,5 a 27 hodín, v uvedenom poradí.

Ledipasvir ani sofosbuvir nie sú substrátmi pečenej absorpčných transportérov, transportéra organických kationov (OCT) 1, polypeptidu transportujúceho organické anióny (OATP) 1B1 ani OATP1B3. GS-331007 nie je substrátom obličkových transportérov vrátane transportéra organických aniónov (OAT) 1, OAT3 alebo OCT2.

Potenciál účinku ledipasviru/sofosbuviru na iné lieky *in vitro*

Pri koncentráciách dosahovaných klinicky nie je ledipasvir inhibítorom pečenej transportérov vrátane OATP 1B1 alebo 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, transportéra extrudujúceho mnoholiekové a toxické zlúčeniny (MATE) 1, proteínu mnoholiekovej rezistencie (MRP) 2 alebo MRP4. Sofosbuvir a GS-331007 nie sú inhibítormi liekových transportérov P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 a GS-331007 nie je inhibítorom OAT1, OCT2 a MATE1.

Sofosbuvir a GS-331007 nie sú inhibítormi ani induktormi enzýmov CYP ani uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy (UGT) 1A1.

Farmakokinetické vlastnosti u osobitných skupín pacientov

Rasa a pohlavie

Pre ledipasvir, sofosbuvir a GS-331007 sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku rasy. Pre sofosbuvir a GS-331007 sa nezistili žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v dôsledku pohlavia. Hodnoty AUC a $C_{\max}$ ledipasviru boli u žien o 77 % a 58 % vyššie než u mužov, v uvedenom poradí, avšak vzťah medzi pohlavím a expozíciou ledipasviru sa nepovažoval za klinicky významný.

Starší pacienti

Populačná farmakokinetická analýza u pacientov infikovaných HCV preukázala, že v rámci analyzovaného vekového rozsahu (18 až 80 rokov) nemal vek žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu ledipasviru, sofosbuviru ani GS-331007. Klinické štúdie s ledipasvirom/sofosbuvikom zahŕňali 235 pacientov (8,6 % z celkového počtu pacientov) vo veku 65 rokov a starších.

Poškodenie obličiek

Farmakokinetické vlastnosti ledipasviru sa skúmali s jednorazovou dávkou 90 mg ledipasviru u HCV negatívnych pacientov so závažným poškodením obličiek ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$ podľa Cockcrofta-Gaulta, medián [rozsah] CrCl 22 [17-29] ml/min). Medzi zdravými osobami a pacientmi so závažným poškodením obličiek sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely farmakokinetických vlastností ledipasviru.

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru sa skúmali u HCV negatívnych pacientov s miernym ($\text{eGFR} \geq 50 \text{ a } < 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), stredným ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ a } < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a závažným poškodením obličiek ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a u pacientov s ESRD vyžadujúcim hemodialýzu po podaní jednorazovej 400 mg dávky sofosbuviru. V porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek ($\text{eGFR} > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bola hodnota $\text{AUC}_{0-\infty}$ pre sofosbuvir vyššia o 61 %, 107 %

a 171 % u pacientov s miernym, stredným a závažným poškodením obličiek, zatiaľ čo hodnota AUC_{0-inf} pre GS-331007 bola vyššia o 55 %, 88 % a 451 %, v uvedenom poradí. V porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek boli u pacientov s ESRD hodnoty AUC_{0-inf} pre sofosbuvir vyššie o 28 % pri podaní sofosbuviru 1 hodinu pred hemodialýzou a o 60 % pri podaní sofosbuviru 1 hodinu po hemodialýze. Hodnota AUC_{0-inf} pre GS-331007 u pacientov s ESRD, ktorým sa podal sofosbuvir 1 hodinu pred alebo 1 hodinu po hemodialýze, bola najmenej 10-násobne a 20-násobne vyššia, v uvedenom poradí. GS-331007 sa efektívne odstraňuje hemodialýzou s koeficientom extrakcie približne 53 %. Po podaní jednorazovej dávky 400 mg sofosbuviru sa 4-hodinovou hemodialýzou odstránilo 18 % z podanej dávky sofosbuviru. Bezpečnosť a účinnosť sofosbuviru nebola stanovená u pacientov so závažným poškodením obličiek alebo s ESRD.

Poškodenie pečene

Farmakokinetické vlastnosti ledipasviru sa skúmali s jednorazovou dávkou 90 mg ledipasviru u HCV negatívnych pacientov so závažným poškodením pečene (CPT triedy C). Plazmatická expozícia ledipasviru (AUC_{inf}) bola u pacientov so závažným poškodením pečene a kontrolných osôb s normálnou funkciou pečene podobná. Populačná farmakokinetická analýza u pacientov infikovaných HCV ukázala, že cirhóza nemala žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu ledipasviru.

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru sa skúmali po 7-dňovom podávaní 400 mg dávok sofosbuviru u pacientov infikovaných HCV so stredným a závažným poškodením pečene (CPT triedy B a C). V porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene bola hodnota AUC_{0-24} pre sofosbuvir vyššia o 126 % a 143 % u pacientov so stredným a závažným poškodením pečene, zatiaľ čo hodnota AUC_{0-24} pre GS-331007 bola vyššia o 18 % a 9 %, v uvedenom poradí. Populačná farmakokinetická analýza u pacientov infikovaných HCV ukázala, že cirhóza nemala žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu sofosbuviru a GS-331007.

Telesná hmotnosť

Telesná hmotnosť nemala na základe populačnej farmakokinetickej analýzy významný vplyv na expozíciu sofosbuviru. Expozícia ledipasviru sa znižuje so zvyšovaním telesnej hmotnosti, tento vplyv sa však nepovažuje za klinicky významný.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientov neboli stanovené (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ledipasvir

V štúdiách ledipasviru na potkanoch a psoch pri AUC expozíciách, ktoré boli približne 7-násobkom ľudskej expozície pri odporúčanej klinickej dávke, sa nezistili žiadne orgány postihnuté toxicitou.

Ledipasvir nebol genotoxický v skupine *in vitro* a *in vivo* testov vrátane bakteriálnej mutagenity, chromozómovej aberácie použitím lymfocytov z ľudskej periférnej krvi a *in vivo* testoch mikrojadier potkanov.

V 6-mesačnej štúdii vykonávanej u transgénnych rasH2 myší pri expozíciách až 26-násobne vyšších ako je ľudská expozícia nebol ledipasvir karcinogénny. Štúdia karcinogenity na potkanoch stále prebieha.

Ledipasvir nemal žiadne nežiaduce účinky na párenie ani plodnosť. U samíc potkanov bol priemerný počet žltých teliesok a miest implantácie mierne nižší pri materských expozíciách, ktoré boli 6-násobkom expozície u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. Pri úrovni bez akýchkoľvek pozorovaných účinkov bola AUC expozícia ledipasviru u samcov približne 7-násobkom a u samíc približne 3-násobkom ľudskej expozície pri odporúčanej klinickej dávke.

V štúdiách vývojovej toxicity ledipasviru na potkanoch a králikoch sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky.

V pre- a postnatálnej štúdií na potkanoch pri dávke toxickkej pre matku vykazovalo vyvíjajúce sa potomstvo potkanov zníženú priemernú telesnú hmotnosť a znížený priemerný prírastok telesnej hmotnosti pri expozícii *in utero* (prostredníctvom dávok podávaných matke) a počas laktácie (prostredníctvom materského mlieka) pri materskej expozícii, ktorá bola 4-násobkom expozície u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. U potomstva sa pri materských expozíciách podobných expozícii u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke nepozorovali žiadne účinky na prežívanie, telesný vývoj ani vývoj správania a reprodukčné funkcie.

Pri podávaní dojčiacim potkanom sa ledipasvir zistil v plazme dojčených mláďat potkanov pravdepodobne z dôvodu vylučovania ledipasviru do mlieka.

Sofosbuvir

V toxikologických štúdiách po opakovanom podávaní na potkanoch a psoch spôsobovali vysoké dávky diastereomerickkej zmesi v pomere 1:1 nežiaduce účinky na pečeň (u psov) a srdce (u potkanov) a gastrointestinálne reakcie (u psov). V štúdiách vykonávaných na hlodavcoch sa nepodarilo zistiť expozíciu sofosbuviru pravdepodobne z dôvodu vysokej esterázovej aktivity; avšak expozícia hlavnému metabolitu GS-331007 pri dávkach, ktoré spôsobujú nežiaduce účinky, bola 16-násobne (u potkanov) a 71-násobne (u psov) vyššia než klinická expozícia pri dávke 400 mg sofosbuviru. V štúdiách chronickej toxicity pri expozíciách 5-násobne (u potkanov) a 16-násobne (u psov) vyšších než klinické expozície sa nepozorovali žiadne nálezy na pečeni ani na srdci. V 2-ročných štúdiách karcinogenity pri expozíciách 17-násobne (u myší) a 9-násobne (u potkanov) vyšších než klinické expozície sa nepozorovali žiadne nálezy na pečene ani na srdci.

Sofosbuvir nebol genotoxický v skupine *in vitro* a *in vivo* testov vrátane bakteriálnej mutagenity, chromozómovej aberácie použitím lymfocytov z ľudskej periférnej krvi a *in vivo* testoch mikrojadier myší.

Štúdie karcinogenity vykonávané na myšiach a potkanoch nenaznačujú žiadny karcinogénny potenciál sofosbuviru podávaného v dávkach do 600 mg/kg/deň u myší a 750 mg/kg/deň u potkanov. Expozícia GS-331007 v týchto štúdiách bola až 17-násobne (u myší) a 9-násobne (u potkanov) vyššia než klinická expozícia pri dávke 400 mg sofosbuviru.

Sofosbuvir nemal žiadny vplyv na embryofetálnu životaschopnosť ani na plodnosť u potkanov a nebol teratogénny v štúdiách vývojovej toxicity vykonávaných na potkanoch a králikoch. U potkanov neboli hlásené žiadne nežiaduce účinky na správanie, rozmnožovanie ani vývoj potomstva. V štúdiách na králikoch bola expozícia sofosbuviru 6-násobkom očakávanej klinickej expozície. V štúdiách vykonávaných na potkanoch nebolo možné určiť expozíciu sofosbuviru, ale hranice expozície určené na základe hlavného ľudského metabolitu boli približne 5-násobne vyššie než klinická expozícia pri podávaní 400 mg sofosbuviru.

Deriváty sofosbuviru boli prenášané cez placentu u gravidných potkanov a do mlieka dojčiacich potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

kopovidón
monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
bezvodný koloidný oxid kremičitý
magnéziumstearát

Obal tablety
polyvinylalkohol
oxid titaničitý
makrogol 3350
mastenec
hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety Harvoni sa dodávajú vo fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom obsahujúcich 28 filmom obalených tabliet so silikagélovým vysúšadlom a polyesterovou vatou.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balení: škatule obsahujúce 1 fľašu po 28 filmom obalených tabliet a škatule obsahujúce 84 filmom obalených tabliet (3 fľaše po 28 filmom obalených tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. november 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE
SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY
REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE
SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA
LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

• Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby bolo možné vyhodnotiť rekurenciu hepatocelulárneho karcinómu, výskyt ktorého sa spája s použitím lieku Harvoni, držiteľ rozhodnutia o registrácii musí vykonať a predložiť výsledky prospektívnej štúdie o bezpečnosti s použitím dát odvodených z kohorty dobre definovanej skupiny pacientov, podľa schváleného protokolu. Záverečná správa štúdie musí byť podaná do:	2. štvrťroku 2021

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE

1. NÁZOV LIEKU

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obalené tablety
ledipasvir/sofosbuvir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 90 mg ledipasviru a 400 mg sofosbuviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu a hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
84 (3 fľaše po 28) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/958/001 28 filmom obalených tabliet
EU/1/14/958/002 84 (3 fľaše po 28) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Harvoni [iba vonkajší obal]

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obalené tablety ledipasvir/sofosbuvir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Harvoni a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Harvoni
3. Ako užívať Harvoni
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Harvoni
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Harvoni a na čo sa používa

Harvoni je liek obsahujúci liečivá ledipasvir a sofosbuvir v jednej tablete. Podáva sa na liečbu chronickej (dlhodobej) infekcie vírusom hepatitídy C u dospelých vo veku 18 rokov a starších.

Hepatitída C je vírusová infekcia pečene. Liečivá v tomto lieku účinkujú spoločne blokovaním dvoch rôznych proteínov, ktoré vírus potrebuje na svoj rast a rozmnožovania, čo umožňuje natrvalo odstrániť infekciu z tela.

Harvoni sa niekedy užíva s iným liekom, ktorý sa nazýva ribavirín.

Je veľmi dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie pre používateľa ostatných liekov, ktoré budete užívať s Harvoni. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa vašich liekov, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Harvoni

Neužívajte Harvoni

- **Ak ste alergický** na ledipasvir, sofosbuvir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie pre používateľa).

→ Ak sa vás to týka, **neužívajte Harvoni a okamžite to oznámte vášmu lekárovi.**

- **Ak aktuálne užívate akékoľvek z nasledujúcich liekov:**
 - **rifampicín a rifabutín** (antibiotiká používané na liečbu infekcií vrátane tuberkulózy),
 - **ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum* – rastlinný liek používaný na liečbu depresie),
 - **karbamazepín, fenobarbital a fenytoín** (lieky používané na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov),
 - **rosuvastatín** (liek používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu).

Upozornenia a opatrenia

Váš lekár bude vedieť, či sa vás týka niektorý z nasledujúcich stavov. Tieto sa zvažia pred začatím liečby liekom Harvoni.

- **iné problémy s pečeňou** okrem hepatitídy C, napríklad
 - **ak čakáte na transplantáciu pečene,**
 - **ak máte** v súčasnosti, alebo ste mali v minulosti, infekciu vírusom **hepatitídy typu B**, pretože váš lekár vás možno bude dôkladnejšie sledovať.
- **problémy s obličkami**, pretože Harvoni nebol úplne preskúmaný u pacientov so závažnými problémami s obličkami.
- **prebiehajúca liečba infekcie HIV**, pretože váš lekár vás možno bude dôkladnejšie sledovať.

Predtým, ako začnete užívať Harvoni, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- teraz užívate, alebo ste v posledných mesiacoch užívali liek amiodarón na liečbu nepravidelného srdcového rytmu (ak ste užívali tento liek, váš lekár možno zvaží alternatívnu liečbu).

Ihneď informujte svojho lekára, ak užívate akékoľvek lieky na srdcové problémy a počas liečby sa u vás vyskytnú:

- dýchavičnosť,
- točenie hlavy,
- palpitácie (búšenie srdca),
- mdloby.

Krvné testy

Váš lekár vám pred liečbou Harvoni, počas nej a po nej vyšetří krv. Dôvodom je, aby:

- váš lekár mohol rozhodnúť, či máte užívať Harvoni a ako dlho,
- váš lekár mohol potvrdiť, že vaša liečba bola účinná a v tele sa už nenachádza vírus hepatitídy C.

Deti a dospelávajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospelávajúcim mladším ako 18 rokov. Použitie Harvoni u detí a dospelávajúcich sa doteraz neskúmalo.

Iné lieky a Harvoni

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. To zahŕňa aj rastlinné lieky a lieky, ktoré ste dostali bez lekárskeho predpisu.

Warfarín a iné podobné lieky, ktoré sa nazývajú antagonisy vitamínu K, ktoré sa používajú na riedenie krvi. Váš lekár možno bude musieť zvýšiť frekvenciu krvných testov na kontrolu zrážanlivosti vašej krvi.

Ak si nie ste niečím istí čo sa týka užívania akýchkoľvek iných liekov, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Niektoré lieky sa nesmú užívať spolu s Harvoni.

- **Neužívajte žiadny iný liek, ktorý obsahuje sofosbuvir, čo je jedno z liečiv v Harvoni.**

- **Spolu s Harvoni neužívajte žiadne z týchto liekov:**
 - **rifapentín** (antibiotikum používané na liečbu infekcií vrátane tuberkulózy),
 - **oxkarbazepín** (liek používaný na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov),
 - **simeprevir** (liek používaný na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C),
 - **tipranavir** (používaný na liečbu infekcie HIV).

Užívanie Harvoni s ktorýmkoľvek z týchto liekov môže znížiť účinok Harvoni alebo zhoršiť niektoré ich vedľajšie účinky.

Ak užívate niektorý z nižšie uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:**

- **amiodarón**, ktorý sa používa na liečbu nepravidelného srdcového tepu,
- **tenofovir-dizoproxilfumarát** alebo akýkoľvek liek obsahujúci tenofovir-dizoproxilfumarát, používaný na liečbu infekcie HIV,
- **digoxín** používaný na liečbu ochorení srdca,
- **dabigatran** používaný na zriedenie krvi,
- **statíny** používané na liečbu vysokej hladiny cholesterolu.

Užívanie Harvoni s ktorýmkoľvek z týchto liekov môže zabrániť správne účinku vašich liekov alebo zhoršiť niektoré ich vedľajšie účinky. Možno bude potrebné, aby vám váš lekár podal iný liek alebo upravil dávku lieku, ktorý užívate.

- Ak užívate lieky používané na liečbu **žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxu žalúdočnej kyseliny, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom**. To zahŕňa:
 - antacidá (ako je napríklad hydroxid hlinitý/horečnatý alebo uhličitán vápenatý). Tieto lieky sa majú užívať najmenej 4 hodiny pred alebo 4 hodiny po Harvoni.
 - inhibítory protónovej pumpy (ako je napríklad omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol a ezomeprazol). Tieto lieky sa majú užívať v rovnakom čase ako Harvoni. Neužívajte inhibítory protónovej pumpy pred užitím Harvoni. Váš lekár vám môže podať iný liek alebo upraviť dávku lieku, ktorý užívate.
 - antagonisti H₂-receptorov (ako je napríklad famotidín, cimetidín, nizatidín alebo ranitidín). Váš lekár vám môže podať iný liek alebo upraviť dávku lieku, ktorý užívate.

Tieto lieky môžu znížiť množstvo ledipasviru vo vašej krvi. Ak užívate niektorý z týchto liekov, váš lekár vám na liečbu žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxu žalúdočnej kyseliny buď podá iný liek, alebo odporučí, ako a kedy užívať tento liek.

Tehotenstvo a antikoncepcia

Účinky Harvoni počas tehotenstva nie sú známe. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak sa Harvoni užíva spolu s ribavirínom, musí sa zabrániť tehotenstvu. Ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa. Preto ak existuje možnosť otehotnenia, musíte spolu s vaším partnerom dodržiavať pri sexuálnej aktivite špeciálne preventívne opatrenia.

- Vy alebo váš partner/vaša partnerka musíte počas liečby Harvoni spolu s ribavirínom a po určitú dobu po jej skončení používať účinnú metódu antikoncepcie. Je veľmi dôležité, aby ste si veľmi pozorne prečítali časť „Tehotenstvo“ v písomnej informácii pre používateľa ribavirínu. Spýtajte sa vášho lekára na účinnú antikoncepčnú metódu vhodnú pre vás.
- Ak vy alebo vaša partnerka otehotníte počas liečby Harvoni a ribavirínom alebo v nasledujúcich mesiacoch po nej, musíte sa okamžite skontaktovať so svojím lekárom.

Dojčenie

Počas liečby Harvoni nedojčíte. Nie je známe, či ledipasvir alebo sofosbuvir, dve liečivá v Harvoni, prechádzajú do ľudského materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Keď sa po užití vášho lieku cítite unavený, nevedzte vozidlo a neobsluhujte stroje.

Harvoni obsahuje laktózu

- **Ak trpíte neznášanlivosťou na laktózu alebo iné cukry, povedzte to svojmu lekárovi.** Harvoni obsahuje monohydrát laktózy. Ak trpíte neznášanlivosťou na laktózu alebo ak vám bolo povedané, že trpíte neznášanlivosťou na iné cukry, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať tento liek.

Harvoni obsahuje hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110)

- **Ak ste alergický na hlinitý lak oranžovej žlte FCF, nazývaný aj „E110“, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať tento liek.**

3. Ako užívať Harvoni

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka je **jedna tableta jedenkrát denne**. Váš lekár vám povie, koľko týždňov máte Harvoni užívať.

Tabletu prehltnite celú s jedlom alebo bez jedla. Tabletu nerozhryznite, nerozdrvte ani nedeľte, pretože má veľmi horkú chuť. Ak máte problémy s prehĺtaním tabliet, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate antacidum, užite ho najmenej 4 hodiny pred alebo aspoň 4 hodiny po užití Harvoni.

Ak užívate inhibítor protónovej pumpy, užívajte ho v rovnakom čase ako Harvoni. Neužívajte ho pred Harvoni.

Ak po užití Harvoni vraciate, môže to ovplyvniť množstvo Harvoni vo vašej krvi. To môže znížiť účinok Harvoni.

- Ak vraciate **do 5 hodín po** užití Harvoni, užite ďalšiu tabletu.
- Ak vraciate **viac ako po 5 hodinách po** užití Harvoni, nemusíte užiť ďalšiu tabletu až do vašej nasledujúcej naplánovanej tablety.

Ak užijete viac Harvoni, ako máte

Ak náhodne užijete viac než odporúčanú dávku, okamžite sa skontaktujte so svojím lekárom alebo s najbližšou lekárskou pohotovosťou. Vezmite si fľašu s tabletami so sebou, aby ste mohli ľahšie vysvetliť, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Harvoni

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku tohto lieku.

Ak vynecháte dávku, zistite, aká dlhá doba uplynula od času, keď ste naposledy užili Harvoni.

- **Ak to zistíte do 18 hodín** od času, kedy obvykle užívate Harvoni, musíte užiť tabletu čo najskôr, ako je to možné. Potom užite vašu nasledujúcu dávku v obvyklom čase.
- **Ak uplynulo 18 hodín alebo viac** od času, kedy obvykle užívate Harvoni, počkajte a užite túto dávku v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky tesne za sebou).

Neprestávajte užívať Harvoni

Neprestávajte užívať tento liek, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár. Je veľmi dôležité dokončiť celý cyklus liečby, aby bola čo najvyššia šanca vyliečiť infekciu vírusom hepatitídy C.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky. Keď užívate Harvoni, môže sa u vás vyskytnúť jeden alebo viacero z vedľajších účinkov uvedených nižšie:

Veľmi časté vedľajšie účinky

(môžu postihnúť viac než 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- pocit únavy

Časté vedľajšie účinky

(môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb)

- vyrážka

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Harvoni

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Harvoni obsahuje

- **Liečivá sú** ledipasvir a sofosbuvir. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 90 mg ledipasviru a 400 mg sofosbuviru.
- **Ďalšie zložky sú**
Jadro tablety:
kopovidón, monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, bezvodný koloidný oxid kremičitý, magnéziumstearát

Obal tablety:
polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol 3350, mastenec, hlinitý lak oranžovej žlte FCF (E110)

Ako vyzerá Harvoni a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú oranžové tablety v tvare kosoštvorca, ktoré majú na jednej strane vtlačené označenie „GSI“ a na druhej strane „7985“. Tableta je 19 mm dlhá a 10 mm široká.

Každá fľaša obsahuje silikagelové vysúšadlo (sušiaca látka), ktoré sa musí uchovávať vo fľaši na ochranu tabliet. Silikagelové vysúšadlo je v samostatnom vrecku alebo v nádobke a nesmie sa prehltnúť.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balení:

- vonkajšie škatule obsahujúce 1 fľašu po 28 filmom obalených tabliet
- vonkajšie škatule obsahujúce 3 fľaše po 28 (84) filmom obalených tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Veľká Británia

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.