

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Harvoni 90 mg/400 mg filmsko obložene tablete

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 157 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 47 mikrogramov barvila sončno rumeno FCF.

Harvoni 45 mg/200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg ledipasvirja in 200 mg sofosbuvirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 78 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Harvoni 90 mg/400 mg filmsko obložene tablete

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

Harvoni 45 mg/200 mg filmsko obložene tablete

Bele filmsko obložene tablete v obliki kapsule z merami približno 14 mm x 7 mm, z vtisnjeno oznako »GSI« na eni in »HRV« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Harvoni je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (CHC-*chronic hepatitis C*) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Harvoni pri odraslih je 90 mg/400 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek zdravila Harvoni pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, temelji na telesni masi (kot je podrobno opredeljeno v preglednici 2) in se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Harvoni v obliki zrnca je na voljo za zdravljenje kronične okužbe s HCV pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, ki imajo težave s požiranjem filmsko obloženih tablet. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Harvoni 33,75 mg/150 mg ali 45 mg/200 mg zrnca.

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

Populacija bolnikov (vključno z bolniki s sočasno okužbo s HIV)	Zdravljenje in trajanje
<i>Odrasli in pediatrični bolniki, stari 3 leta in več^a, s CHC genotipa 1, 4, 5 ali 6</i>	
Bolniki brez ciroze	Zdravilo Harvoni 12 tednov. - O 8 tednih zdravila Harvoni je možno razmisliti pri predhodno nezdravljenih bolnikih, okuženih z genotipom 1 (glejte poglavje 5.1, študija ION-3).
Bolniki s kompenzirano cirozo	Zdravilo Harvoni + ribavirin ^{b,c} 12 tednov ali Zdravilo Harvoni (brez ribavirina) 24 tednov. - O 12 tednih zdravila Harvoni (brez ribavirina) je možno razmisliti pri bolnikih, za katere je bilo ocenjeno, da imajo nizko tveganje za klinično napredovanje bolezni in imajo možnost za naknadno ponovno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).
Bolniki po presaditvi jeter brez ciroze ali s kompenzirano cirozo	Zdravilo Harvoni + ribavirin ^{b,c} 12 tednov (glejte poglavje 5.1). - O 12 tednih (pri bolnikih brez ciroze) ali 24 tednih (pri bolnikih s cirozo) zdravila Harvoni (brez ribavirina) je možno razmisliti pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z ribavirinom ni primerno ali ga ne prenašajo.
Bolniki z dekompenzirano cirozo ne glede na presaditev	Zdravilo Harvoni + ribavirin ^d 12 tednov (glejte poglavje 5.1). - O 24 tednih zdravila Harvoni (brez ribavirina) je možno razmisliti pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z ribavirinom ni primerno ali ga ne prenašajo.
<i>Odrasli in pediatrični bolniki, stari 3 leta in več^a, s CHC genotipa 3</i>	
Bolniki s kompenzirano cirozo in/ali predhodno neuspešnim zdravljenjem	Zdravilo Harvoni + ribavirin ^b 24 tednov (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

a Za priporočila o odmerjanju zdravila Harvoni na osnovi telesne mase pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, glejte preglednico 2.

b Odrasli: odmerek ribavirina temelji na osnovi telesne mase (< 75 kg = 1.000 mg in ≥ 75 kg = 1.200 mg) in se daje peroralno skupaj s hrano, razdeljen na dva dnevna odmerka.

c Pediatrični bolniki: za priporočila za odmerjanje ribavirina glejte preglednico 4 spodaj.

d Za priporočila za odmerjanje ribavirina pri odraslih bolnikih z dekompenzirano cirozo glejte preglednico 3 spodaj.

Preglednica 2: Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, ki uporabljajo zdravilo Harvoni tablete*

Telesna masa (kg)	Odmerjanje zdravila Harvoni tablete	Dnevni odmerek ledipasvirja/sofosbuvirja
≥ 35	ena 90-mg/400-mg tableta enkrat na dan ali dve 45-mg/200-mg tableti enkrat na dan	90 mg/400 mg/dan
17 do < 35	ena 45-mg/200-mg tableta enkrat na dan	45 mg/200 mg/dan

* Zdravilo Harvoni je na voljo tudi v obliki zrnc za uporabo pri pediatričnih bolnikih s CHC, starih 3 leta in več (glejte poglavje 5.1). Za bolnike s telesno maso < 17 kg ne priporočamo jemanja tablet. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Harvoni 33,75 mg/150 mg ali 45 mg/200 mg zrnca.

Preglednica 3: Navodila za odmerjanje ribavirina ob sočasnem dajanju zdravila Harvoni pri odraslih bolnikih z dekompenzirano cirozo

Bolnik	Odmerek ribavirina*
Ciroza stopnje B po Child-Pugh-Turcotteu (CPT) pred presaditvijo	1.000 mg na dan pri bolnikih s telesno maso < 75 kg in 1.200 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 75 kg
Ciroza stopnje C po CPT pred presaditvijo	Začetni odmerek 600 mg, ki se lahko titrira na največ 1.000/1.200 mg (1.000 mg pri bolnikih s telesno maso < 75 kg in 1.200 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 75 kg), če bolnik zdravilo dobro prenaša. Če bolnik začetnega odmerka ne prenaša dobro, je treba odmerek zmanjšati, kot je klinično indicirano na podlagi vrednosti hemoglobina.
Ciroza stopnje B ali C po CPT po presaditvi	

* Če bolj normaliziranega odmerka ribavirina (glede na telesno maso in ledvično funkcijo) ni mogoče doseči zaradi slabega prenašanja zdravila, je treba razmisliti o 24 tednih zdravila Harvoni + ribavirina, da se zmanjša tveganje za relaps.

Pri dodajanju ribavirina k zdravilu Harvoni pri odraslih bolnikih glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

Pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, se priporoča naslednje odmerjanje ribavirina, pri čemer se ribavirin razdeli v dva dnevna odmerka in daje s hrano:

Preglednica 4: Navodila za odmerjanje ribavirina ob sočasnem dajanju zdravila Harvoni pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več

Telesna masa (kg)	Odmerek ribavirina*
< 47	15 mg/kg/dan
47–49	600 mg/dan
50–65	800 mg/dan
66–74	1.000 mg/dan
> ali = 75	1.200 mg/dan

* Dnevni odmerek ribavirina temelji na telesni masi in se daje peroralno, razdeljen v dva odmerka, s hrano.

Prilagajanje odmerka ribavirina pri odraslih, ki jemljejo 1.000–1.200 mg na dan

Če se zdravilo Harvoni uporablja v kombinaciji z ribavirinom in ima bolnik resne neželene učinke, ki so morebiti povezani z ribavirinom, je treba odmerek ribavirina prilagoditi ali ukiniti, kakor je ustrezno, dokler ni neželeni učinek odpravljen ali postane manj resen. V preglednici 5 so navedene smernice za prilagajanje in ukinitve odmerka na podlagi bolnikovih koncentracij hemoglobina in srčnega statusa.

Preglednica 5: Smernice za prilagajanje odmerka ribavirina pri sočasnem dajanju z zdravilom Harvoni odraslim bolnikom

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

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

Pediatrična populacija starosti < 3 leta

Varnost in učinkovitost zdravila Harvoni pri pediatričnih bolnikih, starih < 3 leta, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Izpuščeni odmerki

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

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

Starejši bolniki

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

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka zdravila Harvoni ni treba prilagajati.

Podatki o varnosti so omejeni pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjena stopnja glomerulne filtracije [eGFR-estimated glomerular filtration rate] < 30 ml/min/1,73 m²) in pri bolnikih z boleznijo ledvic v končni fazi (ESRD-end stage renal disease), zaradi katere je potrebna dializa. Zdravilo Harvoni se lahko pri teh bolnikih uporablja brez prilagajanja odmerka, ko druge ustrezne možnosti zdravljenja niso na voljo (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Jetrna okvara

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

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

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

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasno dajanje z rosuvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Uporaba z močnimi induktorji P-gp

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Aktivnost, specifična za genotip

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

Klinični podatki, ki bi podprli uporabo zdravila Harvoni pri odraslih z okužbo s HCV genotipa 3, so omejeni (glejte poglavje 5.1). Relativna učinkovitost 12-tedenskega režima ledipasvirja/sofosbuvirja + ribavirina v primerjavi s 24-tedenskim režimom sofosbuvirja + ribavirina ni bila preučena. Konzervativno 24-tedensko zdravljenje je priporočljivo pri vseh predhodno zdravljenih bolnikih z genotipom 3 in pri predhodno nezdravljenih bolnikih z genotipom 3 s cirozo (glejte poglavje 4.2). Pri okužbi z genotipom 3 smemo o uporabi zdravila Harvoni (vedno v kombinaciji z ribavirinom) razmišljati le pri bolnikih, ki veljajo za visoko tvegane z vidika kliničnega napredovanja bolezni in pri katerih ni na voljo drugačnih možnosti zdravljenja.

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

Huda bradikardija in srčni blok

Pri uporabi režimov, ki vključujejo sofosbuvir, v kombinaciji z amiodaronom so opazili življenje ogrožajoče primere hude bradikardije in srčnega bloka. Bradikardija se je praviloma pojavila v nekaj urah do nekaj dneh, vendar so opazili tudi primere z daljšim časom do pojava, večinoma do 2 tedna po uvedbi zdravljenja HCV.

Amiodaron se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Harvoni, uporablja samo, če drugih nadomestnih antiaritmikov ne prenašajo ali če so ti pri njih kontraindicirani.

Kadar se presodi, da je sočasna uporaba amiodarona potrebna, se priporoča skrbno spremljanje delovanja srca hospitaliziranega bolnika v prvih 48 urah po sočasnem dajanju, nato pa je treba vsaj prva 2 tedna zdravljenja pri bolniku zunaj bolnišnice vsak dan spremljati srčni utrip oziroma naj to počne sam.

Zaradi dolge razpolovne dobe amiodarona je treba spremljati delovanje srca, kot je opisano zgoraj, tudi pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje z amiodaronom v zadnjih nekaj mesecih in bodo začeli zdravljenje z zdravilom Harvoni.

Vse bolnike, ki sočasno prejemajo amiodaron ali so ga pred kratkim prejeli, je treba opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka ter jim svetovati, naj ob pojavu simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Uporaba pri sladkornih bolnikih

Pri sladkornih bolnikih se lahko po začetku zdravljenja okužbe s HCV z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom izboljša nadzor nad sladkorjem, kar ima lahko za posledico simptomatsko hipoglikemijo. Pri sladkornih bolnikih, ki so se začeli zdraviti z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom, je treba zlasti v prvih treh mesecih skrbno spremljati ravni krvnega sladkorja ter po potrebi prilagoditi zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni. O začetku zdravljenja z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom je treba obvestiti zdravnika, odgovornega za zdravljenje sladkorne bolezni pri zadevnem bolniku.

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

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

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

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

Ledvična okvara

Podatki o varnosti so omejeni pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjena stopnja glomerulne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) in ESRD, pri katerih je potrebna hemodializa. Zdravilo Harvoni se lahko pri teh bolnikih uporablja brez prilagajanja odmerka, če druge primerne možnosti zdravljenja niso na voljo (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2). Če se zdravilo Harvoni uporablja v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti za ribavirin za bolnike z očištkom kreatinina (*CrCl-creatinine clearance*) < 50 ml/min (glejte poglavje 5.2).

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

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

Uporaba z zmernimi induktorji P-gp

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

Uporaba z nekaterimi protiretrovirusnimi režimi proti HIV

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

Uporaba z zaviralci reduktaze HMG-CoA

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

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Harvoni se ne priporoča pri pediatričnih bolnikih, starih < 3 leta, saj varnost in učinkovitost pri tej populaciji nista bili dokazani.

Pomožne snovi

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Harvoni vsebuje ledipasvir in sofosbuvir, zato se pri uporabi zdravila Harvoni lahko pojavijo katere koli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi teh posameznih učinkovin.

Možnost vpliva zdravila Harvoni na druga zdravila

Ledipasvir je *in vitro* zaviralec prenašalca P-gp in proteina rezistence pri raku dojke (BCRP-*breast cancer resistance protein*) in lahko poveča absorpcijo sočasno uporabljenih substratov za te prenašalce v črevesju.

Možnost vpliva drugih zdravil na zdravilo Harvoni

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

Zdravila, ki so močni induktorji P-gp v črevesju (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, rifabutin in šentjanževka), lahko močno zmanjšajo koncentracije ledipasvirja in sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek ledipasvirja/sofosbuvirja, zato je njihova uporaba z zdravilom Harvoni kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Zdravila, ki so zmerni induktorji P-gp v črevesju (npr. okskarbazepin), lahko zmanjšajo koncentracije ledipasvirja in sofosbuvirja v plazmi, kar zmanjša terapevtski učinek zdravila Harvoni. Sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Harvoni ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Sočasno dajanje z zdravili, ki zavirajo P-gp in/ali BCRP, lahko poveča

koncentracijo ledipasvirja in sofosbuvirja v plazmi brez povečanja koncentracije GS-331007 v plazmi, zato se lahko zdravilo Harvoni daje sočasno z zaviralci P-gp in/ali BCRP. Klinično pomembnih medsebojnih delovanj z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, pri katerih bi posredovali encimi CYP450 ali UGT1A1, se ne pričakuje.

Bolniki, ki se zdravijo z antagonisti vitamina K

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

Vpliv zdravljenja z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom na zdravila, ki se presnavljajo v jetrih

Spremembe v jetrih med zdravljenjem z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom lahko vplivajo na farmakokinetiko zdravil, ki se presnavljajo v jetrih (npr. imunosupresivi, kot so zaviralci kalcinevrina), zaradi očistka virusa HCV.

Interakcije med zdravilom Harvoni in drugimi zdravili

V preglednici 6 je seznam ugotovljenih ali možnih klinično pomembnih interakcij med zdravili (pri čemer je bil 90-odstotni interval zaupanja [IZ] razmerja geometričnega povprečja najmanjših kvadratov [GLSM-geometric least-squares mean] znotraj "↔", razširjenimi nad "↑" ali razširjenimi pod "↓" vnaprej določenih mej ekvivalentnosti). Opisane interakcije med zdravili temeljijo na študijah, izvedenih z bodisi ledipasvirjem/sofosbuvirjem ali ledipasvirjem in sofosbuvirjem kot posameznimi učinkovinami ali so predvidene interakcije med zdravili, ki se lahko pojavijo z ledipasvirjem/sofosbuvirjem. Preglednica ne vključuje vseh možnih interakcij.

Preglednica 6: Interakcije med zdravilom Harvoni in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE KISLINE		
		Topnost ledipasvirja se z večanjem vrednosti pH manjša. Pričakuje se, da bodo zdravila, ki povečujejo vrednost pH v želodcu, zmanjšala koncentracijo ledipasvirja.
<i>Antacidi</i>		
npr. aluminijev hidroksid ali magnezijev hidroksid; kalcijev karbonat	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Priporoča se, da med uporabo antacida in zdravila Harvoni minejo 4 ure.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Antagonisti receptorjev H ₂		
Famotidin (40 mg enkratni odmerek)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek) ^c / sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^{c, d} Famotidin uporabljen sočasno z zdravilom Harvoni ^d Cimetidin ^c Nizatidin ^c Ranitidin ^c	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Antagoniste receptorjev H ₂ se lahko uporablja sočasno z zdravilom Harvoni ali ločeno v odmerku, ki ne presega odmerkov, primerljivih s famotidinom 40 mg dvakrat na dan.
Famotidin (40 mg enkratni odmerek)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek) ^c / sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^{c, d} Famotidin uporabljen 12 ur pred zdravilom Harvoni ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (povečanje vrednosti pH v želodcu)	
Zaviralci protonske črpalke		
Omeprazol (20 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek) ^c / sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^c Omeprazol uporabljen sočasno z zdravilom Harvoni Lansoprazol ^c Rabeprazol ^c Pantoprazol ^c Esomeprazol ^c	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Odmerke zaviralca protonske črpalke, primerljive z omeprazolom 20 mg, se lahko uporablja sočasno z zdravilom Harvoni. Zaviralcev protonske črpalke se ne sme uporabljati pred zdravilom Harvoni.
ANTIARITMIKI		
Amiodaron	Učinek na koncentracije amiodarona, sofosbuvirja in ledipasvirja ni znan.	Sočasno dajanje amiodarona z režimom, ki vsebuje sofosbuvir, lahko povzroči resno simptomatsko bradikardijo. Uporabite ga samo, če ni na voljo nobene druge možnosti. Kadar se to zdravilo uporablja sočasno z zdravilom Harvoni, se priporoča skrbno spremljanje (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Digoksin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Digoksin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (zaviranje P-gp)	Sočasno dajanje zdravila Harvoni z digoksinom lahko poveča koncentracijo digoksina. Pri sočasni uporabi z zdravilom Harvoni je potrebna previdnost, priporoča se tudi spremljanje terapevtske koncentracije digoksina.
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatran eteksilat	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (zaviranje P-gp)	Klinično spremljanje, iskanje znakov krvavitve in anemije, se priporoča, ko se dabigatran eteksilat daje sočasno z zdravilom Harvoni. Test koagulacije pomaga identificirati bolnike s povečanim tveganjem za krvavitev zaradi večje izpostavljenosti dabigatranu.
Antagonisti vitamina K	Interakcij niso preučevali.	Pri vseh antagonistih vitamina K se priporoča natančno spremljanje vrednosti INR. Razlog za to so spremembe delovanja jeter pri zdravljenju z zdravilom Harvoni.
ANTIKNVULZANTI		
Fenobarbital Fenitoin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Zdravilo Harvoni je kontraindicirano s fenobarbitalom in fenitoinom (glejte poglavje 4.3).
Karbamazepin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir <i>Opažene:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (n/n) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (n/n) (indukcija P-gp)	Zdravilo Harvoni je kontraindicirano s karbamazepinom (glejte poglavje 4.3).
Okskarbazepin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Harvoni z okskarbazepinom zmanjšalo koncentracije ledipasvirja in sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Harvoni. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBakterijAMI		
Rifampicin (600 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek) ^d	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Opažene:</i> Ledipasvir ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (indukcija P-gp)	Zdravilo Harvoni je kontraindicirano z rifampicinom (glejte poglavje 4.3).
Rifampicin (600 mg enkrat na dan)/ sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^d	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Opažene:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (indukcija P-gp)	
Rifabutin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir <i>Opažene:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (n/n) GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (n/n) (indukcija P-gp)	Zdravilo Harvoni je kontraindicirano z rifabutinom (glejte poglavje 4.3).
Rifapentin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Harvoni z rifapentinom zmanjšalo koncentracije ledipasvirja in sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Harvoni. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
SEDATIVI/HIPNOTIKI		
Midazolam (2,5 mg enkratni odmerek)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek)	<i>Opažene:</i> Midazolam ↔ C _{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (zaviranje CYP3A)	Odmerka zdravila Harvoni ali midazolama ni treba prilagajati.
Ledipasvir (90 mg enkrat na dan)	Midazolam ↔ C _{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (indukcija CYP3A)	
	<i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
Efavirenz/ emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat fumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Efavirenz ↔ C _{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C _{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabin ↔ C _{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C _{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofovir ↑ C _{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C _{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasvir ↓ C _{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C _{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C _{min} 1,07 (1,02; 1,13)	Odmerka zdravila Harvoni ali efavirenza/ emtricitabina/ dizoproksiltenofovirat fumarata ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Emtricitabin/ rilpivirin/ dizoproksiltenofovirat fumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Emtricitabin ↔ C _{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C _{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirin ↔ C _{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C _{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofovir ↔ C _{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C _{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C _{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C _{min} 1,18 (1,13; 1,24)	Odmerka zdravila Harvoni ali emtricitabina/ rilpivirina/ dizoproksiltenofovirat fumarata ni treba prilagajati.
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Abakavir ↔ C _{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudin ↔ C _{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C _{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C _{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C _{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C _{min} 1,08 (1,01; 1,14)	Odmerka zdravila Harvoni ali abakavirja/ lamivudina ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI PROTEAZE HIV		
Z ritonavirjem okrepljeni atazanavir (300 mg/ 100 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^{c, d}	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)	Odmerka zdravila Harvoni ali atazanavirja (okrepljenega z ritonavirjem) ni treba prilagajati. Za kombinacijo tenofovirja/emtricitabina + atazanavirja/ritonavirja glejte spodaj.
Z ritonavirjem okrepljeni atazanavir (300 mg/ 100 mg enkrat na dan) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat fumarat (200 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan)^c/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan)^{c, d} Sočasna uporaba^f	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabin ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)	Pri sočasni uporabi z dizoproksiltenofoviratom fumaratom v povezavi z atazanavirjem/ritonavirjem je zdravilo Harvoni povečalo koncentracijo tenofovirja. Varnost dizoproksiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila dokazana. Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati ledvice, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4). Povišane so tudi koncentracije atazanavirja, obstaja tveganje za zvišanje ravni bilirubina/ikterusa. To tveganje je še večje, če se kot del HCV zdravljenja HCV uporablja ribavirin.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Z ritonavirjem okrepljeni darunavir (800 mg/ 100 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^d	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)	Odmerka zdravila Harvoni ali darunavirja (okrepljenega z ritonavirjem) ni treba prilagajati. Za kombinacijo tenofovirja/emtricitabina + darunavirja/ritonavirja glejte spodaj.
Z ritonavirjem okrepljeni darunavir (800 mg/ 100 mg enkrat na dan)/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan)	Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
Z ritonavirjem okrepljeni darunavir (800 mg/ 100 mg enkrat na dan) + emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat fumarat (200 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan)^c/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan)^{c, d} Sočasna uporaba^f	Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)	Pri sočasni uporabi z darunavirjem/ritonavirjem v povezavi z dizoprosiltenofoviratom fumaratom je zdravilo Harvoni povečalo koncentracijo tenofovirja. Varnost dizoprosiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila dokazana. Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati ledvice, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Z ritonavirjem okrepljeni lopinavir + emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat fumarat	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Pri sočasni uporabi z lopinavirjem/ritonavirjem v povezavi z dizoprosiltenofoviratom fumaratom se pričakuje, da zdravilo Harvoni poveča koncentracijo tenofovirja. Varnost dizoprosiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila dokazana. Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati ledvice, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).
Z ritonavirjem okrepljeni tipranavir	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Harvoni s tipranavirjem (okrepljenim z ritonavirjem) zmanjšalo koncentracijo ledipasvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Harvoni. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI INTEGRAZE		
Raltegravir (400 mg dvakrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Odmerka zdravila Harvoni ali raltegravirja ni treba prilagajati.
Raltegravir (400 mg dvakrat na dan)/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Elvitegravir/ kobicistat/emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat fumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^c	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir <i>Opažene:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49) 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)	Pri uporabi z elvitegravirjem/ kobicistatom/ emtricitabinom/ dizoproksiltenofovirat fumaratom se pričakuje, da bo zdravilo Harvoni povečalo koncentracijo tenofovirja. Varnost dizoproksiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila dokazana. Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati ledvice, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).
Dolutegravir	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Odmerka ni treba prilagajati.
PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA		
Šentjanževka	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Zdravilo Harvoni je kontraindicirano s šentjanževko (glejte poglavje 4.3).
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (zaviranje prenašalcev OATP in BCRP)	Sočasno dajanje zdravila Harvoni z rosuvastatinom lahko značilno poveča koncentracijo rosuvastatina (večkratno povečanje AUC), kar je povezano z večjim tveganjem za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Sočasno dajanje zdravila Harvoni in rosuvastatina je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Sočasno dajanje zdravila Harvoni s pravastatinom lahko značilno poveča koncentracijo pravastatina, kar je povezano z večjim tveganjem za miopatijo. Pri teh bolnikih se priporoča klinična in biokemična kontrola, morda pa bo potrebno tudi prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.4).
Drugi statini	<i>Pričakovane:</i> ↑ Statini	Interakcij z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA ni mogoče izključiti. Pri sočasni uporabi z zdravilom Harvoni je treba razmisliti o zmanjšanem odmerku statinov in skrbno spremljati neželene učinke statinov (glejte poglavje 4.4).
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
Metadon	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Ledipasvir	Odmerka zdravila Harvoni ali metadona ni treba prilagajati.
Metadon (vzdrževalna terapija z metadonom [30 do 130 mg/dan])/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^d	R-metadon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadon ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin ^g	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	Odmerka zdravila Harvoni ali ciklosporina ni treba prilagajati ob uvedbi sočasnega dajanja. Kasneje bo morda potrebno natančno spremljanje in prilagoditev odmerka ciklosporina.
Ciklosporin (600 mg enkratni odmerek)/ sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^h	Ciklosporin ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Takrolimus	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Ledipasvir	Odmerka zdravila Harvoni ali takrolimusa ni treba prilagajati ob uvedbi sočasnega dajanja. Kasneje bo morda potrebno natančno spremljanje in prilagoditev odmerka takrolimusa.
Takrolimus (5 mg enkratni odmerki)/ sofosbuvir (400 mg enkratni odmerki) ^h	Takrolimus ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinilestradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Odmerka peroralnih kontraceptivov ni treba prilagajati.
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinilestradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

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

b Vse študije interakcij so opravili pri zdravih prostovoljcih.

c Uporabljeno kot zdravilo Harvoni.

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

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

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

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

h Meja bioekvivalence/ekvivalence 80–125 %.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

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

Nosečnost

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

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

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

Dojenje

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

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

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

Plodnost

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

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila pri odraslih

Ocena varnosti zdravila Harvoni večinoma temelji na združenih podatkih iz kliničnih študij 3. faze brez kontrolne skupine pri 1952 bolnikih, ki so zdravilo Harvoni prejeli 8, 12 ali 24 tednov, vključno z 872 bolniki, ki so zdravilo Harvoni prejeli v kombinaciji z ribavirinom.

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

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

Seznam neželenih učinkov zdravila v obliki preglednice

Pri uporabi zdravila Harvoni so ugotovili naslednje neželene učinke zdravila (preglednica 7). Neželeni učinki so spodaj navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki so po pogostnosti opredeljeni kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 7: Neželeni učinki zdravila, identificirani pri zdravljenju z zdravilom Harvoni

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

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

Varnostni profil ledipasvirja/sofosbuvirja z ribavirinom 12 ali 24 tednov pri odraslih z dekompenzirano boleznijo jeter in/ali bolnikih po presaditvi jeter so ocenili v dveh odprtih študijah (SOLAR-1 in SOLAR-2). Pri bolnikih z dekompenzirano cirozo in/ali po presaditvi jeter, ki so prejeli ledipasvir/sofosbuvir z ribavirinom niso opazili nobenih novih neželenih učinkov zdravila. Čeprav so se neželeni učinki, vključno z resnimi neželenimi učinki, v teh študijah pojavili pogosteje kot v študijah, ki so izključile dekompenzirane bolnike in/ali bolnike po presaditvi jeter, so bili opaženi učinki pričakovani kot klinična posledica napredovale bolezni jeter in/ali presaditve ali pa so bili skladni z znanim profilom varnosti zdravljenja z ribavirinom (za podrobnosti te študije glejte poglavje 5.1).

Zmanjšanje ravni hemoglobina na < 10 g/dl in $< 8,5$ g/dl med zdravljenjem so opazili pri 39 % oziroma 13 % bolnikov, zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom. Zdravljenje z ribavirinom so prekinili pri 15 % bolnikov.

Pri 7 % prejemnikov presaditve jeter so spremenili imunosupresivna zdravila.

Bolniki z ledvično okvaro

Ledipasvir/sofosbuvir so 12 tednov dajali v odprti študiji (študija 0154) 18 bolnikom s CHC genotipa 1 in hudo ledvično okvaro. V tem omejenem naboru podatkov klinične varnosti stopnja neželenih učinkov ni bila očitno večja od tiste, ki je pričakovana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Varnost zdravila Harvoni so ovrednotili v 12-tedenski nenadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 95 bolnikov z ESRD, ki so potrebovali dializo (študija 4063). V teh pogojih se je izpostavljenost presnovku sofosbuvirja GS-331007 povečala za 20-krat, kar je preseglo ravni, pri katerih so v predkliničnih preskušanjih opazili neželene učinke. V tem omejenem naboru podatkov

klinične varnosti, stopnja neželenih učinkov in smrti ni bila očitno večja od tiste, ki je pričakovana pri bolnikih z ESRD.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Harvoni pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, temelji na podatkih iz odprte klinične študije faze 2 (študija 1116), v katero je bilo vključenih 226 bolnikov, ki so bili 12 ali 24 tednov zdravljeni z ledipasvirjem/sofosbuvirjem ali 24 tednov z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in ribavirinom. Neželeni učinki, ki so jih opazili, so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah z ledipasvirjem/sofosbuvirjem pri odraslih (glejte preglednico 7).

Opis izbranih neželenih učinkov

Srčne aritmije

Pri uporabi zdravila Harvoni z amiodaronom in/ali drugimi zdravili, ki upočasnjujejo srčni utrip, so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolezni kože

Neznana pogostnost: Stevens-Johnsonov sindrom

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravilo z direktnim delovanjem na viruse; oznaka ATC: J05AP51

Mehanizem delovanja

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

Sofosbuvir je pan-genotipski zaviralec RNA polimeraze HCV NS5B, odvisne od RNA, ki je bistvena za replikacijo virusa. Sofosbuvir je nukleotidno predzdravilo, ki se znotraj celice presnavlja in tvori

farmakološko aktivni uridinski analog trifosfat (GS-461203), ki ga polimeraza NS5B lahko vgradi v RNA HCV, in deluje kot terminator verige. GS-461203 (aktivni presnovek sofosbuvirja) ni niti zaviralec DNA in RNA polimeraz pri človeku niti ne zavira mitohondrijske RNA polimeraze.

Protivirusna aktivnost

Vrednosti EC₅₀ za ledipasvir in sofosbuvir proti replikonom polne dolžine ali himeričnim replikonom, ki kodirajo zaporedje NS5A in NS5B iz kliničnih izolatov, so prikazane v preglednici 8. Prisotnost 40 % humanega seruma ni vplivala na aktivnost sofosbuvirja proti HCV, je pa aktivnost ledipasvirja proti HCV zmanjšala za 12-krat proti replikonom HCV genotipa 1a.

Preglednica 8: Aktivnost ledipasvirja in sofosbuvirja proti himeričnim replikonom

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

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

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

Odpornost

V celični kulturi

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

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

V kliničnih študijah – odrasli, genotip 1

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

V izolatih po izhodišču 29 od 37 bolnikov (22/29 z genotipom 1a in 7/8 z genotipom 1b), ki niso dosegli trajnega virološkega odziva (SVR-*sustained virologic response*), so opazili z odpornostjo povezane različice (RAV-*resistance-associated variants*) NS5A. Med 29 bolniki genotipa 1a, ki so bile primerni za testiranje odpornosti, je bilo 22 od 29 (76 %) bolnikov ob neuspehu nosilcev enega ali več RAV NS5A na položajih K24, M28, Q30, L31, S38 in Y93, medtem ko preostalih 7 od 29 bolnikov ob neuspehu ni imelo zaznavnih RAV NS5A. Najpogostejše različice so bile Q30R, Y93H in L31M. Od 8 bolnikov z genotipom 1b, ki so bili primerni za testiranje odpornosti, jih je bilo 7 od 8 (88 %) nosilcev enega ali več RAV NS5A na položajih L31 in Y93 ob neuspehu, medtem ko 1 od 8 bolnikov ob neuspehu ni imelo nobene RAV NS5A. Najpogostejša različica je bila Y93H. Med 8 bolniki, ki ob neuspehu niso imeli RAV NS5A, se je 7 bolnikov zdravilo 8 tednov ($n = 3$ z ledipasvirjem/sofosbuvirjem; $n = 4$ z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom) in 1 bolnik se je z ledipasvirjem/sofosbuvirjem zdravil 12 tednov. V analizah fenotipov so po izhodišču izolati bolnikov, nosilcev RAV NS5A ob neuspehu, kazali 20- do vsaj 243-krat (največji preskušeni odmerek) zmanjšano dovzetnost za ledipasvir. Usmerjena mutageneza substitucije Y93H v obeh genotipih 1a in 1b ter substitucija Q30R in L31M v genotipu 1a je doprinesla visoke ravni zmanjšane dovzetnosti za ledipasvir (večkratna sprememba EC_{50} je bila v razponu od 544-krat do 1,677-krat).

Pri bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo po presaditvi ali bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo tako pred presaditvijo kot po njej (študiji SOLAR-1 in SOLAR-2) je bil relaps povezan z zaznavo enega ali več naslednjih RAV NS5A: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D in Y93H/C pri 12 od 14 bolnikov z genotipom 1a in L31M, Y93H/N pri 6 od 6 bolnikov z genotipom 1b.

Substitucijo E237G v polimerazi NS5B so odkrili pri 3 bolnikih (1 z genotipom 1b in 2 z genotipom 1a) v študijah 3. faze (ION-3, ION-1 in ION-2) in 3 bolnikih z okužbo genotipa 1a v študijah SOLAR-1 in SOLAR-2 v času relapsa. Substitucija E237G je pokazala za 1,3-krat zmanjšano dovzetnost za sofosbuvir pri replikonski analizi genotipa 1a. Klinična pomembnost substitucije trenutno ni znana.

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

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

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

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

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

Pri okužbi z genotipom 4, 5 in 6 so ovrednotili le majhno število bolnikov (skupaj 5 bolnikov z neuspehom). Substitucija Y93C v polimerazi NS5A se je pojavila pri HCV pri 1 bolniku (genotip 4), medtem ko so RAV NS5A, prisotne ob izhodišču, opazili v času neuspeha pri vseh bolnikih. V študiji SOLAR-2 se je v času relapsa pri enem bolniku z genotipom 4d pojavila substitucija E237G v polimerazi NS5B. Klinična pomembnost substitucije trenutno ni znana.

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

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

Odrasli, genotip 1

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

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

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

Po 12 tednih zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom pri bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo po presaditvi (študiji SOLAR-1 in SOLAR-2) pri bolnikih z izhodiščnimi RAV NS5A ($n = 23$) ni prišlo do relapsa. Med bolniki z dekompenzirano jetrno boleznijo (pred presaditvijo in po njej) so 4 od 16 bolnikov (25 %) z RAV NS5A, ki so doprinesle $k > 100$ -kratni spremembi dovzetnosti, po 12 tednih zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom doživeli relaps v primerjavi s 7/120 bolnikov (6 %) brez izhodiščnih RAV NS5A ali RAV, ki so doprinesle $k \leq 100$ -kratni spremembi dovzetnosti.

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

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

Odrasli, genotip 2, 3, 4, 5 in 6

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

Pediatrični bolniki

Prisotnost RAV NS5A in/ali NS5B pred zdravljenjem ni vplivala na izid zdravljenja, saj so vse osebe z RAV pred zdravljenjem dosegle SVR12 in SVR24. Ena 8-letna oseba, okužena s HCV genotipa 1a, ki ni dosegla SVR12, ni imela RAV zaviralcev nukleozida NS5A ali NS5B ob izhodišču in je imela ob recidivu pojav Y93H RAV NS5A.

Navzkrižna odpornost

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

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

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

Preglednica 9: Demografske in izhodiščne značilnosti za študijo ION-3

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

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

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

Preglednica 10: Stopnje odziva v študiji ION-3

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

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

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

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

Preglednica 11: Stopnje relapsov glede na izhodiščne značilnosti v študiji ION-3, populacija bolnikov z virološkim neuspehom*

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

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

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

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

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

Preglednica 12: Demografske in izhodiščne značilnosti za študijo ION-1

Dispozicija bolnika	LDV/SOF 12 tednov (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 tednov (n = 217)	LDV/SOF 24 tednov (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 tednov (n = 217)	SKUPAJ (n = 865)
Starost (v letih): mediana (razpon)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Moški spol	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)

Dispozicija bolnika	LDV/SOF 12 tednov (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 tednov (n = 217)	LDV/SOF 24 tednov (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 tednov (n = 217)	SKUPAJ (n = 865)
Rasa: Črnci/afriški Američani	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Belci	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotip 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC genotip	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Rezultat Metavir, določen s testom FibroTest^b</i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Razlaga ni mogoča	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

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

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

Preglednica 13: Stopnje odziva v študiji ION-1

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

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

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

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

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

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

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

Preglednica 14: Demografske in izhodiščne značilnosti za študijo ION-2

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

a En bolnik v skupini 24-tedenskega zdravljenja z LDV/SOF in en bolnik v skupini 24-tedenskega zdravljenja z LDV/SOF+RBV sta doživela predhodni neuspeh zdravljenja z režimom zdravljenja na podlagi nepegiliranega interferona.

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

Preglednica 15: Stopnje odziva v študiji ION-2

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

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

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

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

d Rezultat Metavir = 4 ali rezultat Ishak ≥ 5 s pomočjo biopsije jeter ali rezultat FibroTest > 0,75 in (APRI) > 2.

V preglednici 16 so predstavljene stopnje relapsa z 12-tedenskimi režimi (z ribavirinom ali brez njega) za izbrane podskupine (glejte tudi prejšnje poglavje "Učinki izhodiščnih različic HCV, povezanih z

odpornostjo, na izid zdravljenja"). Pri bolnikih brez ciroze so se relapsi pojavili le v prisotnosti izhodiščnih RAV NS5A in med zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem brez ribavirina. Pri bolnikih s cirozo so se relapsi pojavili z obema režimoma zdravljenja in v odsotnosti ali prisotnosti izhodiščnih RAV NS5A.

Preglednica 16: Stopnje relapsa za izbrane podskupine v študiji ION-2

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

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

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

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

d 3 od teh 3 bolnikov so imeli cirozo.

e 0 od teh 4 bolnikov ni imel ciroze.

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

Predhodno zdravljeni odrasli s cirozo – SIRIUS – genotip 1

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

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

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

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

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

Učinkovitost ledipasvirja/sofosbuvirja pri bolnikih, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje s sofosbuvirjem + ribavirinom ± PEG-IFN neuspešno, so podprli z dvema kliničnima študijama. V študiji 1118 so 44 bolnikov z okužbo genotipa 1, vključno z 12 bolniki s cirozo, pri katerih predhodno

zdravljenje s sofosbuvirjem + ribavirinom ± PEG-IFN ali s sofosbuvirjem + ribavirinom ni bilo uspešno, so 12 tednov zdravili z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom; SVR je bil 100 % (44/44). V študijo ION-4 so vključili 13 bolnikov s sočasnima okužbama HCV/HIV-1 genotipa 1, vključno z 1 bolnikom s cirozo, pri katerih režim s sofosbuvirjem + ribavirinom ni bil uspešen; po 12 tednih zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem je bil SVR 100 % (13/13).

Odrasli s sočasno okužbo HCV/HIV – ION 4

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

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

Preglednica 17: Stopnje odziva v študiji ION-4

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

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

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

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

Odrasli s sočasno okužbo HCV/HIV – ERADICATE

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

Bolniki, ki čakajo na presaditev jeter, in bolniki po presaditvi jeter – SOLAR-1 in SOLAR-2

SOLAR-1 in SOLAR-2 sta bili dve odprti klinični študiji, v katerih so ocenili 12- in 24-tedensko zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem v kombinaciji z ribavirinom pri s HCV okuženih bolnikih z genotipoma 1 in 4, ki so imeli presaditev jeter in/ali imajo dekompenzirano jetrno bolezen. Zasnovi obeh študij sta bili enaki. Bolniki so bili vključeni v sedem skupin glede na status presaditve jeter in resnost jetrne okvare (glejte preglednico 18). Bolnike z rezultatom CPT > 12 so izključili. Znotraj vsake skupine so bolnike randomizirali v razmerju 1 : 1 za prejemanje ledipasvirja/sofosbuvirja + ribavirina za obdobje 12 oziroma 24 tednov.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile uravnotežene v vseh skupinah zdravljenja. Mediana starost 670 zdravljenih bolnikov je bila 59 let (razpon: 21 do 81 let); 77 % bolnikov je bilo moškega spola; 91 % je bilo belcev; povprečni indeks telesne mase je bil 28 kg/m² (razpon: 18 do 49 kg/m²);

94 % in 6 % bolnikov je imelo okužbo HCV genotipa 1 oziroma 4; pri 78 % bolnikih je bilo predhodno zdravljenje HCV neuspešno. Med bolniki z dekompenzirano cirozo (pred presaditvijo ali po njej) jih je 64 % oziroma 36 % ob presejanju imelo stopnjo B oziroma stopnjo C po CPT, 24 % je imelo izhodiščni rezultat po modelu MELD višji od 15.

Preglednica 18: Kombinirane stopnje odziva (SVR12) v študijah SOLAR-1 in SOLAR-2

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

a Dvanajst bolnikov, ki so opravili presaditev pred 12. tednom po zdravljenju z vrednostjo RNA HCV < LLOQ ob zadnjem merjenju pred presaditvijo, je bilo izključenih.

b Dva bolnika, ki nista imela dekompenzirane ciroze in ki nista opravila presaditve, sta bila izključena, ker nista ustrezala kriterijem za vključitev v nobeno od skupin zdravljenja.

c CPT = po Child-Pugh-Turcotteu, FCH = fibrozni holestatski hepatitis, CPT A = rezultat CPT 5-6 (kompenzirani), CPT B = rezultat CPT 7-9 (dekompenzirani), CPT C = rezultat CPT 10-12 (dekompenzirani).

V študijah SOLAR-1 in SOLAR-2 je bilo vključenih štirideset bolnikov s CHC genotipa 4, SVR12 sta bila 92 % (11/12) in 100 % (10/10) pri bolnikih brez dekompenzirane ciroze pred presaditvijo ter 60 % (6/10) in 75 % (6/8) pri bolnikih z dekompenzirano cirozo (pred presaditvijo jeter in po njej), zdravljenih 12 oziroma 24 tednov. Od 7 bolnikov, ki niso dosegli SVR12, so 3 doživeli relaps, vsi so imeli dekompenzirano cirozo in so z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom bili zdravljeni 12 tednov.

Spremembe rezultatov MELD in CPT od izhodišča do 12. tedna po zdravljenju so analizirali pri vseh bolnikih z dekompenzirano cirozo (pred presaditvijo ali po njej), ki so dosegli SVR12 in pri katerih so bili na voljo podatki (n = 123) za oceno učinka SVR12 na jetrno funkcijo.

Sprememba rezultata MELD: Med tistimi, ki so dosegli SVR12 z 12-tedenskim zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom, jih je 57 % (70/123) oziroma 19 % (23/123) od izhodišča do 12. tedna po zdravljenju izboljšalo rezultat MELD oziroma ohranilo nespremenjen rezultat MELD; od 32 bolnikov, ki so ob izhodišču imeli rezultat MELD $\geq$ 15, jih je 59 % (19/32) v 12. tednu po zdravljenju imelo rezultat MELD < 15. Izboljšanje rezultatov MELD je bilo večinoma posledica izboljšanja skupne ravni bilirubina.

Sprememba rezultata in stopnje CPT: Med tistimi, ki so z 12-tedenskim zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in ribavirinom dosegli SVR12, jih je 60 % (74/123) oziroma 34 % (42/123) od izhodišča do 12. tedna po zdravljenju izboljšalo rezultat CPT oziroma imelo nespremenjen rezultat CPT; od 32 bolnikov, ki so ob izhodišču imeli cirozo CPT C, jih je 53 % (17/32) v 12. tednu po zdravljenju imelo cirozo CPT B; od 88 bolnikov, ki so ob izhodišču imeli cirozo CPT B, jih je 25 % (22/88) v 12. tednu po zdravljenju imelo cirozo CPT A. Izboljšanje rezultatov CPT je bilo večinoma posledica izboljšanja skupne ravni bilirubina in albumina.

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

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

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

Za okužbo z genotipom 2, 4, 5 in 6 je bilo zdravljenje sestavljeno iz ledipasvirja/sofosbuvirja brez ribavirina in dajano 12 tednov (preglednica 19). Za okužbo z genotipom 3 so ledipasvir/sofosbuvir dajali z ribavirinom ali brez njega, prav tako 12 tednov (preglednica 20).

Preglednica 19: Stopnje odziva (SVR12) z 12-tedenskim dajanjem ledipasvirja/sofosbuvirja bolnikom z okužbo s HCV z genotipom 2, 4, 5 in 6

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

a PZ: število predhodno zdravljenih bolnikov.

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

Preglednica 20: Stopnje odziva (SVR12) pri bolnikih z okužbo z genotipom 3 (ELECTRON-2)

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

NP: niso preučevali.

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

Bolniki z ledvično okvaro

Študija 0154 je bila odprta klinična študija, v kateri so ocenjevali varnost in učinkovitost 12-tedenskega zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem pri 18 bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1 s hudo ledvično okvaro, ki niso potrebovali dialize. Ob izhodišču sta imela dva bolnika cirozo in povprečna vrednost eGFR je bila 24,9 ml/min (razpon: 9,0–39,6). SVR12 je doseglo 18 od 18 bolnikov.

Študija 4063 je bila odprta klinična študija s tremi skupinami, v kateri so ocenili 8-, 12- in 24-tedensko zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem pri skupaj 95 bolnikih s CHC z genotipom 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) ali 6 (2 %) in ESRD, zaradi katere je potrebna dializa: 45 predhodno nezdravljenih bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1, brez ciroze, je 8 tednov prejelo ledipasvir/sofosbuvir; 31 predhodno zdravljenih bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1, in predhodno nezdravljenih ali predhodno zdravljenih bolnikov z okužbo z genotipom 2, 5 in 6 brez ciroze je 12 tednov prejelo ledipasvir/sofosbuvir; in 19 bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1, 2 in 4, s kompenzirano cirozo je 24 tednov prejelo ledipasvir/sofosbuvir. Od skupaj 95 bolnikov je imelo ob izhodišču 20 % bolnikov cirozo, 22 % se jih je predhodno zdravilo, 21 % jih je imelo presaditev ledvic, 92 % jih je bilo na hemodializi in 8 % jih je bilo na peritonealni dializi; povprečno trajanje dialize je bilo 11,5 leta (razpon: od 0,2 do 43,0 let). Stopnje SVR za skupine z ledipasvirjem/sofosbuvirjem za 8, 12 in 24 tednov so bile 93 % (42/45), 100 % (31/31) oz. 79 % (15/19). Med sedmimi bolniki, ki niso dosegli SVR12, ni nobeden doživel virološkega neuspeha ali relapsa.

Pediatrična populacija

Učinkovitost ledipasvirja/sofosbuvirja pri bolnikih, okuženih s HCV, starih 3 leta in več, je bila ovrednotena v odprti klinični študiji faze 2, v katero je bilo vključenih 226 bolnikov: 221 bolnikov z okužbo s CHC genotipa 1, 2 bolnika z okužbo s CHC genotipa 3 in 3 bolniki z okužbo s CHC genotipa 4 (študija 1116) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Bolniki, stari od 12 do < 18 let:

Ledipasvir/sofosbuvir so ocenili pri 100 bolnikih, starih od 12 do < 18 let z okužbo s HCV genotipa 1. Skupaj 80 bolnikov (n = 80) še ni bilo predhodno zdravljenih, medtem ko se je 20 bolnikov (n = 20) že predhodno zdravilo. Vsi bolniki so bili z ledipasvirjem/sofosbuvirjem zdravljeni 12 tednov.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med predhodno nezdravljenimi in predhodno zdravljenimi bolniki uravnotežene. Mediana starosti je bila 15 let (razpon: 12–17); 63 % bolnikov je bilo žensk; 91 % je bilo belcev, 7 % je bilo črncev in 2 % je bilo Azijcev; 13 % jih je bilo hispanskega/latinskoameriškega porekla; povprečna telesna masa je bila 61,3 kg (razpon: 33,0–126,0 kg); 55 % je imelo izhodiščne ravni HCV RNA 800.000 i.e./ml ali več; 81 % je imelo okužbo genotipa 1a HCV in 1 bolnik, ki se predhodno še ni zdravil, je imel znano cirozo. Večina bolnikov (84 %) se je okužila z vertikalnim prenosom.

Celokupni SVR12 je bil 98 % (98 % [78/80] pri predhodno nezdravljenih bolnikih in 100 % [20/20] pri predhodno zdravljenih bolnikih). Skupaj 2 od 100 bolnikov (2 %), oba predhodno nezdravljena, nista dosegla SVR12 (bila sta izgubljena za spremljanje). Noben bolnik ni imel virološkega neuspeha.

Bolniki, stari od 6 do < 12 let:

Ledipasvir/sofosbuvir so ocenili pri 92 bolnikih, starih od 6 do < 12 let, z okužbo s HCV z genotipom 1, 3 ali 4. Skupaj 72 bolnikov (78 %) še ni bilo predhodno zdravljenih, medtem ko se je 20 bolnikov (22 %) že predhodno zdravilo. Devetinosemdeset bolnikov (87 bolnikov z okužbo s HCV genotipa 1 in 2 bolnika z okužbo s HCV genotipa 4) je bilo 12 tednov zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, 1 predhodno zdravljen bolnik z okužbo s HCV genotipa 1 in cirozo je bil 24 tednov zdravljen z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in 2 predhodno zdravljeni bolnika z okužbo s HCV genotipa 3 sta bila 24 tednov zdravljena z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in ribavirinom.

Mediana starost je bila 9 let (razpon: 6–11); 59 % bolnikov je bilo moških; 79 % je bilo belcev, 8 % je bilo črncev in 5 % je bilo Azijcev; 10 % jih je bilo hispanskega/latinskoameriškega porekla; povprečna telesna masa je bila 32,8 kg (razpon: 17,5 do 76,4 kg); 59 % je imelo izhodiščne ravni HCV RNA 800.000 i.e./ml ali več; 84 % je imelo okužbo s HCV genotipa 1a; 2 bolnika (1 predhodno nezdravljen, 1 predhodno zdravljen) sta imela znano cirozo. Večina bolnikov (97 %) se je okužila z vertikalnim prenosom.

Celokupni SVR je bil 99 % (99 % [88/89] pri bolnikih, 12 tednov zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, 100 % [1/1] pri bolnikih, 24 tednov zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, oz. 100 % [2/2] pri bolnikih, 24 tednov zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in ribavirinom). En predhodno nezdravljen bolnik z okužbo s HCV genotipa 1 in cirozo, ki je bil 12 tednov zdravljen z zdravilom Harvoni, ni dosegel SVR12 in je imel recidiv.

Bolniki, stari od 3 do < 6 let:

Ledipasvir/sofosbuvir so ocenili pri 34 bolnikih, starih od 3 do < 6 let, z okužbo s HCV z genotipom 1 (n = 33) ali genotipom 4 (n = 1). Vsi bolniki so bili predhodno nezdravljeni in so bili z ledipasvirjem/sofosbuvirjem zdravljeni 12 tednov. Mediana starosti je bila 5 let (razpon: 3–5); 71 % bolnikov je bilo žensk; 79 % je bilo belcev, 3 % je bilo črncev in 6 % je bilo Azijcev; 18 % jih je bilo hispanskega/latinskoameriškega porekla; povprečna telesna masa je bila 19,2 kg (razpon: 10,7–33,6 kg); 56 % je imelo izhodiščne ravni HCV RNA 800.000 i.e./ml ali več; 82 % je imelo okužbo s HCV genotipa 1a; noben bolnik ni imel znane ciroze. Vsi bolniki (100 %) so se okužili z vertikalnim prenosom.

Celokupni SVR je bil 97 % (97 % [32/33]) pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1 in 100 % [1/1] pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 4). En bolnik, ki je po petih dneh predčasno prekinil študijsko zdravljenje zaradi nenormalnega okusa zdravila, ni dosegel SVR.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Učinki hrane

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

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija

In vitro niso opazili zaznavne presnove ledipasvirja s pomočjo človeških encimov CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4. Opazili so znake počasne oksidativne presnove z neznanim mehanizmom. Po enkratnem 90-miligramskem odmerku [^{14}C]-ledipasvirja je bila sistemska izpostavljenost skoraj izključno posledica izhodiščne spojine (> 98 %). Nespremenjeni ledipasvir je glavna vrsta, prisotna v blatu.

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

proti HCV. Pri ledipasvirju/sofosbuvirju prispeva GS-331007 približno 85 % skupne sistemske izpostavljenosti.

Izločanje

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Rasa in spol

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

Starejši bolniki

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

Ledvična okvara

Povzetek učinka različnih stopenj ledvične okvare na izpostavljenost sestavinam zdravila Harvoni v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic, kot je opisano spodaj, so na voljo v preglednici 21.

Preglednica 21: Učinek različnih stopenj ledvične okvare na izpostavljenosti (AUC) sofosbuvirju, GS-331007 in ledipasvirju v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic

	Osebe, negativne za HCV					Osebe, okužene s HCV	
	Blaga ledvična okvara (eGFR ≥ 50 in < 80 ml/min/1,73 m²)	Zmerna ledvična okvara (eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m²)	Huda ledvična okvara (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)	ESRD, zaradi katere je potrebna dializa		Huda ledvična okvara (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)	ESRD, zaradi katere je potrebna dializa
				Odmerje no 1 uro pred dializo	Odmerje no 1 uro po dializi		
Sofosbuvir	1,6-krat↑	2,1-krat↑	2,7-krat↑	1,3-krat↑	1,6-krat↑	~2-krat↑	1,9-krat↑
GS-331007	1,6-krat↑	1,9-krat↑	5,5-krat↑	≥ 10-krat↑	≥ 20-krat↑	~6-krat↑	23-krat↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6-krat↑

↔ pomeni, da ni klinično pomembne spremembe izpostavljenosti ledipasvirju.

Farmakokinetiko ledipasvirja so preučili z enkratnim 90-miligramskim odmerkom ledipasvirja pri odraslih bolnikih, negativnih za HCV, s hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min po metodi Cockcroft-Gault, mediana [razpon] CrCl 22 [17–29] ml/min).

Farmakokinetiko sofosbuvirja so preučili pri odraslih bolnikih, negativnih za HCV, z blago (eGFR ≥ 50 in < 80 ml/min/1,73 m²), zmerno (eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m²) in hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ter pri bolnikih z ESRD, zaradi katere je potrebna hemodializa, po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 se s hemodializo učinkovito odstrani z ekstrakcijskim razmerjem približno 53 %. Po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja se je s 4-urno hemodializo izločilo približno 18 % uporabljenega odmerka sofosbuvirja.

Pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, s hudo ledvično okvaro, ki so se 12 tednov zdravili z ledipasvirjem/sofosbuvirjem (n = 18), je bila farmakokinetika ledipasvirja, sofosbuvirja in GS-331007 skladna s tisto, ki so jo opazili pri HCV-negativnih bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Farmakokinetiko ledipasvirja, sofosbuvirja in GS-331007 so preučili pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, z ESRD, zaradi katere so potrebovali dializo, zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem (n = 94) 8, 12 ali 24 tednov, in primerjali s farmakokinetiko pri bolnikih brez ledvične okvare v preskušanjih 2./3. faze z ledipasvirjem/sofosbuvirjem.

Jetrna okvara

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

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

Telesna masa

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

Pediatrična populacija

Izpostavljenosti ledipasvirju, sofosbuvirju in GS-331007 pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, so bile podobne kot pri odraslih v študijah faze 2/3, po dajanju ledipasvirja/sofosbuvirja.

90 % intervali zaupanja razmerij geometričnega povprečja najmanjših kvadratov za vse farmakokinetične opazovane parametre so bili zajeti znotraj vnaprej določenih meja podobnosti, ki so bile manj kot 2-kratnik (50 % do 200 %), z izjemo C_{tau} ledipasvirja pri pediatričnih bolnikih, starih 12 let in več, ki je bil 84 % večji (90 % IZ: 168 % do 203 %) in ni bil obravnavan kot klinično pomemben.

Farmakokinetike ledipasvirja, sofosbuvirja in GS-331007 pri pediatričnih bolnikih, starih < 3 leta, niso ugotavljali (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ledipasvir

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

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

Ledipasvir v 26-tedenski študiji kancerogenosti pri rasH2 transgenih miših in v 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah pri izpostavljenosti, ki je bila pri miših do 26-krat večja, pri podganah pa 8-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, ni bil kancerogen.

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

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

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

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

Ocena tveganja za okolje

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da ima ledipasvir potencial velike obstojnosti in velikega biološkega kopičenja v okolju (glejte poglavje 6.6).

Sofosbuvir

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

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

Filmska obloga

delno hidroliziran polivinilalkohol
titanov dioksid
makrogol
smukec
sončno rumeno FCF (E110) (samo Harvoni 90 mg/400 mg filmsko obložena tableta)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

6 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja:

- škatle, ki vsebujejo 1 plastenko z 28 filmsko obloženimi tabletami
- in samo za tablete 90 mg/400 mg; škatle, ki vsebujejo 84 (3 plastenke po 28) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

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

EU/1/14/958/001
EU/1/14/958/002
EU/1/14/958/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. november 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 01. avgust 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Harvoni 33,75 mg/150 mg obložena zrnca v vrečici
Harvoni 45 mg/200 mg obložena zrnca v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Harvoni 33,75 mg/150 mg obložena zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 33,75 mg ledipasvirja in 150 mg sofosbuvirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena vrečica vsebuje 220 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Harvoni 45 mg/200 mg obložena zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 45 mg ledipasvirja in 200 mg sofosbuvirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena vrečica vsebuje 295 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Obložena zrnca v vrečici.

Oranžna obložena zrnca v vrečici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Harvoni je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (CHC-*chronic hepatitis C*) pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Harvoni pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, temelji na telesni masi (kot je podrobno opredeljeno v preglednici 2), in se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

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

Populacija bolnikov (vključno z bolniki s sočasno okužbo s HIV)	Zdravljenje in trajanje
<i>Odrasli in pediatrični bolniki, stari 3 leta in več^a, s CHC genotipa 1, 4, 5 ali 6</i>	
Bolniki brez ciroze	Zdravilo Harvoni 12 tednov. - O 8 tednih zdravljenja Harvoni je možno razmisliti pri predhodno nezdravljenih bolnikih, okuženih z genotipom 1 (glejte poglavje 5.1, študija ION-3).
Bolniki s kompenzirano cirozo	Zdravilo Harvoni + ribavirin ^{b,c} 12 tednov ali Zdravilo Harvoni (brez ribavirina) 24 tednov. - O 12 tednih zdravljenja Harvoni (brez ribavirina) je možno razmisliti pri bolnikih, za katere je bilo ocenjeno, da imajo nizko tveganje za klinično napredovanje bolezni in imajo možnost za naknadno ponovno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).
Bolniki po presaditvi jeter brez ciroze ali s kompenzirano cirozo	Zdravilo Harvoni + ribavirin ^{b,c} 12 tednov (glejte poglavje 5.1). - O 12 tednih (pri bolnikih brez ciroze) ali 24 tednih (pri bolnikih s cirozo) zdravljenja Harvoni (brez ribavirina) je možno razmisliti pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z ribavirinom ni primerno ali ga ne prenašajo.
Bolniki z dekompenzirano cirozo ne glede na presaditev	Zdravilo Harvoni + ribavirin ^d 12 tednov (glejte poglavje 5.1). - O 24 tednih zdravljenja Harvoni (brez ribavirina) je možno razmisliti pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z ribavirinom ni primerno ali ga ne prenašajo.
<i>Odrasli in pediatrični bolniki, stari 3 leta in več^a, s CHC genotipa 3</i>	
Bolniki s kompenzirano cirozo in/ali predhodno neuspešnim zdravljenjem	Zdravilo Harvoni + ribavirin ^b 24 tednov (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

a Za priporočila o odmerjanju zdravila Harvoni na osnovi telesne mase pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, glejte preglednico 2.

b Odrasli: odmerek ribavirina temelji na osnovi telesne mase (< 75 kg = 1.000 mg in ≥ 75 kg = 1.200 mg) in se daje peroralno skupaj s hrano, razdeljen na dva dnevna odmerka.

c Pediatrični bolniki: za priporočila za odmerjanje ribavirina glejte preglednico 4 spodaj.

d Za priporočila za odmerjanje ribavirina pri odraslih bolnikih z dekompenzirano cirozo glejte preglednico 3 spodaj.

Preglednica 2: Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, ki uporabljajo zdravilo Harvoni peroralna zrnca*

Telesna masa (kg)	Odmerjanje peroralnih zrn v vrečici	Dnevni odmerek ledipasvirja/sofosbuvirja
≥ 35	dve vrečici zrn 45 mg/200 mg enkrat na dan	90 mg/400 mg/dan
17 do < 35	ena vrečica zrn 45 mg/200 mg enkrat na dan	45 mg/200 mg/dan
< 17	ena vrečica zrn 33,75 mg/150 mg enkrat na dan	33,75 mg/150 mg/dan

* Zdravilo Harvoni je na voljo tudi v obliki 45 mg/200 mg in 90 mg/400 mg filmsko obloženih tablet (glejte poglavje 5.1). Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Harvoni filmsko obložene tablete.

Preglednica 3: Navodila za odmerjanje ribavirina ob sočasnem dajanju zdravila Harvoni pri odraslih bolnikih z dekompenzirano cirozo

Bolnik	Odmerek ribavirina*
Ciroza stopnje B po Child-Pugh-Turcotteu (CPT) pred presaditvijo	1.000 mg na dan pri bolnikih s telesno maso < 75 kg in 1.200 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 75 kg
Ciroza stopnje C po CPT pred presaditvijo	Začetni odmerek 600 mg, ki se lahko titrira na največ 1.000/1.200 mg (1.000 mg pri bolnikih s telesno maso < 75 kg in 1.200 mg pri bolnikih s telesno maso ≥ 75 kg), če bolnik zdravilo dobro prenaša. Če bolnik začetnega odmerka ne prenaša dobro, je treba odmerek zmanjšati, kot je klinično indicirano na podlagi vrednosti hemoglobina.
Ciroza stopnje B ali C po CPT po presaditvi	

* Če bolj normaliziranega odmerka ribavirina (glede na telesno maso in ledvično funkcijo) ni mogoče doseči zaradi slabega prenašanja zdravila, je treba razmisliti o 24 tednih zdravila Harvoni + ribavirina, da se zmanjša tveganje za relaps.

Pri dodajanju ribavirina k zdravilu Harvoni pri odraslih bolnikih glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

Pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, se priporoča naslednje odmerjanje ribavirina, pri čemer se ribavirin razdeli v dva dnevna odmerka in daje s hrano:

Preglednica 4: Navodila za odmerjanje ribavirina ob sočasnem dajanju zdravila Harvoni pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več

Telesna masa (kg)	Odmerek ribavirina*
< 47	15 mg/kg/dan
47–49	600 mg/dan
50–65	800 mg/dan
66–74	1.000 mg/dan
> ali = 75	1.200 mg/dan

* Dnevni odmerek ribavirina temelji na telesni masi in se daje peroralno, razdeljen v dva odmerka, s hrano.

Prilagajanje odmerka ribavirina pri odraslih, ki jemljejo 1.000–1.200 mg na dan

Če se zdravilo Harvoni uporablja v kombinaciji z ribavirinom in ima bolnik resne neželene učinke, ki so morebiti povezani z ribavirinom, je treba odmerek ribavirina prilagoditi ali ukiniti, kakor je ustrezno, dokler ni neželeni učinek odpravljen ali postane manj resen. V preglednici 5 so navedene smernice za prilagajanje in ukinitve odmerka na podlagi bolnikovih koncentracij hemoglobina in srčnega statusa.

Preglednica 5: Smernice za prilagajanje odmerka ribavirina pri sočasnem dajanju z zdravilom Harvoni odraslim bolnikom

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

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

Pediatrična populacija starosti < 3 leta

Varnost in učinkovitost zdravila Harvoni pri pediatričnih bolnikih, starih < 3 leta, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Izpuščeni odmerki

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

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

Starejši bolniki

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

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro odmerka zdravila Harvoni ni treba prilagajati.

Podatki o varnosti so omejeni pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjena stopnja glomerulne filtracije [eGFR-*estimated glomerular filtration rate*] < 30 ml/min/1,73 m²) in pri bolnikih z boleznijo ledvic v končni fazi (ESRD-*end stage renal disease*), zaradi katere je potrebna dializa. Zdravilo Harvoni se lahko pri teh bolnikih uporablja brez prilagajanja odmerka, ko druge ustrezne možnosti zdravljenja niso na voljo (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Jetrna okvara

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

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Harvoni se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Za lažje požiranje zdravila Harvoni peroralna zrnca lahko uporabite hrano ali vodo, kot je podrobno navedeno spodaj. Sicer pa se zdravilo Harvoni lahko pogoltne brez hrane ali vode.

Jemanje zdravila Harvoni zrnca s hrano za lažje požiranje

Za lažje požiranje zrnca s hrano je treba bolniku naročiti, naj zrnca posuje na eno ali več žlic mehke hrane, ki ni kisla in ima sobno ali nižjo temperaturo. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravilo Harvoni zrnca zaužijejo v 30 minutah po tem, ko jih nežno premešajo s hrano, in naj pogoltnejo celotno vsebino brez žvečenja, da se izognejo grenkemu okusu. Primeri hrane, ki ni kisla, so med drugim čokoladni sirup, pretlačen krompir in sladoled.

Jemanje zdravila Harvoni zrnca z vodo za lažje požiranje

Za jemanje z vodo je treba bolniku naročiti, da lahko zrnca da neposredno v usta in jih pogoltne z vodo.

Jemanje zdravila Harvoni zrnca brez hrane ali vode

Za jemanje brez hrane ali vode je treba bolniku naročiti, da lahko zrnca da neposredno v usta in jih pogoltne. Bolnikom je treba naročiti, naj pogoltnejo celotno vsebino brez žvečenja (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasno dajanje z rosuvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Uporaba z močnimi induktorji P-gp

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Aktivnost, specifična za genotip

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

Klinični podatki, ki bi podprli uporabo zdravila Harvoni pri odraslih z okužbo s HCV genotipa 3, so omejeni (glejte poglavje 5.1). Relativna učinkovitost 12-tedenskega režima ledipasvirja/sofosbuvirja + ribavirina v primerjavi s 24-tedenskim režimom sofosbuvirja + ribavirina ni bila preučena. Konzervativno 24-tedensko zdravljenje je priporočljivo pri vseh predhodno zdravljenih bolnikih z genotipom 3 in pri predhodno nezdravljenih bolnikih z genotipom 3 s cirozo (glejte poglavje 4.2). Pri okužbi z genotipom 3 smemo o uporabi zdravila Harvoni (vedno v kombinaciji z ribavirinom) razmišljati le pri bolnikih, ki veljajo za visoko tvegane z vidika kliničnega napredovanja bolezni in pri katerih ni na voljo drugačnih možnosti zdravljenja.

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

Huda bradikardija in srčni blok

Pri uporabi režimov, ki vključujejo sofosbuvir, v kombinaciji z amiodaronom so opazili življenje ogrožajoče primere hude bradikardije in srčnega bloka. Bradikardija se je praviloma pojavila v nekaj urah do nekaj dneh, vendar so opazili tudi primere z daljšim časom do pojava, večinoma do 2 tedna po uvedbi zdravljenja HCV.

Amiodaron se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Harvoni, uporablja samo, če drugih nadomestnih antiaritmikov ne prenašajo ali če so ti pri njih kontraindicirani.

Kadar se presodi, da je sočasna uporaba amiodarona potrebna, se priporoča skrbno spremljanje delovanja srca hospitaliziranega bolnika v prvih 48 urah po sočasnem dajanju, nato pa je treba vsaj prva 2 tedna zdravljenja pri bolniku zunaj bolnišnice vsak dan spremljati srčni utrip oziroma naj to počne sam.

Zaradi dolge razpolovne dobe amiodarona je treba spremljati delovanje srca, kot je opisano zgoraj, tudi pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje z amiodaronom v zadnjih nekaj mesecih in bodo začeli zdravljenje z zdravilom Harvoni.

Vse bolnike, ki sočasno prejemajo amiodaron ali so ga pred kratkim prejeli, je treba opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka ter jim svetovati, naj ob pojavu simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Uporaba pri sladkornih bolnikih

Pri sladkornih bolnikih se lahko po začetku zdravljenja okužbe s HCV z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom izboljša nadzor nad sladkorjem, kar ima lahko za posledico simptomatsko hipoglikemijo. Pri sladkornih bolnikih, ki so se začeli zdraviti z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom, je treba zlasti v prvih treh mesecih skrbno spremljati ravni krvnega sladkorja ter po potrebi

prilagoditi zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni. O začetku zdravljenja z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom je treba obvestiti zdravnika, odgovornega za zdravljenje sladkorne bolezni pri zadevnem bolniku.

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

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

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

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

Ledvična okvara

Podatki o varnosti so omejeni pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (ocenjena stopnja glomerulne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) in ESRD, pri katerih je potrebna hemodializa. Zdravilo Harvoni se lahko pri teh bolnikih uporablja brez prilagajanja odmerka, če druge primerne možnosti zdravljenja niso na voljo (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2). Če se zdravilo Harvoni uporablja v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi povzetek glavnih značilnosti za ribavirin za bolnike z očistkom kreatinina (CrCl-creatinine clearance) < 50 ml/min (glejte poglavje 5.2).

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

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

Uporaba z zmernimi induktorji P-gp

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

Uporaba z nekaterimi protiretrovirusnimi režimi proti HIV

Pokazalo se je, da zdravilo Harvoni poveča izpostavljenost tenofovirju, zlasti, če se uporablja skupaj z režimom proti HIV, ki vsebuje dizoproksiltenofovirat fumarat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat). Varnost dizoproksiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem ni bila dokazana. Upoštevati je treba možna tveganja in koristi, povezana s sočasno uporabo zdravila Harvoni s tableto s kombinacijo fiksni odmerkov, ki vsebuje elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat fumarat ali dizoproksiltenofoviratom

fumaratom, dajanim v povezavi z okrepljenim zaviralcem proteaze HIV (npr. atazanavirjem ali darunavirjem), zlasti pri bolnikih, pri katerih je tveganje za ledvično disfunkcijo povečano. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Harvoni sočasno z elvitegravirjem/kobicistatom/emtricitabinom/dizoproksiltenofovirat fumaratom ali s dizoproksiltenofoviratom fumaratom in okrepljenim zaviralcem proteaze HIV, je treba spremljati za pojav s tenofovirjem povezanih neželenih učinkov. Za priporočila o spremljanju ledvic glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za dizoproksiltenofovirat fumarat, emtricitabin/dizoproksiltenofovirat fumarat ali elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirat fumarat.

Uporaba z zaviralci reduktaze HMG-CoA

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

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Harvoni se ne priporoča pri pediatričnih bolnikih, starih < 3 leta, saj varnost in učinkovitost pri tej populaciji nista bili dokazani.

Pomožne snovi

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečko, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Harvoni vsebuje ledipasvir in sofosbuvir, zato se pri uporabi zdravila Harvoni lahko pojavijo katere koli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi teh posameznih učinkovin.

Možnost vpliva zdravila Harvoni na druga zdravila

Ledipasvir je *in vitro* zaviralec prenašalca P-gp in proteina rezistence pri raku dojke (BCRP-*breast cancer resistance protein*) in lahko poveča absorpcijo sočasno uporabljenih substratov za te prenašalce v črevesju.

Možnost vpliva drugih zdravil na zdravilo Harvoni

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

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

Bolniki, ki se zdravijo z antagonisti vitamina K

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

Vpliv zdravljenja z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom na zdravila, ki se presnavljajo v jetrih

Spremembe v jetrih med zdravljenjem z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom lahko vplivajo na farmakokinetiko zdravil, ki se presnavljajo v jetrih (npr. imunosupresivi, kot so zaviralci kalcinevrina), zaradi očistka virusa HCV.

Interakcije med zdravilom Harvoni in drugimi zdravili

V preglednici 6 je seznam ugotovljenih ali možnih klinično pomembnih interakcij med zdravili (pri čemer je bil 90-odstotni interval zaupanja [IZ] razmerja geometričnega povprečja najmanjših kvadratov [GLSM-geometric least-squares mean] znotraj " $\leftrightarrow$ ", razširjenimi nad " $\uparrow$ " ali razširjenimi pod " $\downarrow$ " vnaprej določenih mej ekvivalentnosti). Opisane interakcije med zdravili temeljijo na študijah, izvedenih z bodisi ledipasvirjem/sofosbuvirjem ali ledipasvirjem in sofosbuvirjem kot posameznimi učinkovinami ali so predvidene interakcije med zdravili, ki se lahko pojavijo z ledipasvirjem/sofosbuvirjem. Preglednica ne vključuje vseh možnih interakcij.

Preglednica 6: Interakcije med zdravilom Harvoni in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE KISLINE		
		Topnost ledipasvirja se z večanjem vrednosti pH manjša. Pričakuje se, da bodo zdravila, ki povečujejo vrednost pH v želodcu, zmanjšala koncentracijo ledipasvirja.
<i>Antacidi</i>		
npr. aluminijev hidroksid ali magnezijev hidroksid; kalcijev karbonat	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> $\downarrow$ Ledipasvir $\leftrightarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$ GS-331007 (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Priporoča se, da med uporabo antacida in zdravila Harvoni minejo 4 ure.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Antagonisti receptorjev H ₂		
Famotidin (40 mg enkratni odmerek)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek) ^c / sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^{c, d} Famotidin uporabljen sočasno z zdravilom Harvoni ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Antagoniste receptorjev H ₂ se lahko uporablja sočasno z zdravilom Harvoni ali ločeno v odmerku, ki ne presega odmerkov, primerljivih s famotidinom 40 mg dvakrat na dan.
Famotidin (40 mg enkratni odmerek)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek) ^c / sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^{c, d} Famotidin uporabljen 12 ur pred zdravilom Harvoni ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (povečanje vrednosti pH v želodcu)	
Zaviralci protonske črpalke		
Omeprazol (20 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek) ^c / sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^c Omeprazol uporabljen sočasno z zdravilom Harvoni Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (povečanje vrednosti pH v želodcu)	Odmerke zaviralca protonske črpalke, primerljive z omeprazolom 20 mg, se lahko uporablja sočasno z zdravilom Harvoni. Zaviralcev protonske črpalke se ne sme uporabljati pred zdravilom Harvoni.
ANTIARITMIKI		
Amiodaron	Učinek na koncentracije amiodarona, sofosbuvirja in ledipasvirja ni znan.	Sočasno dajanje amiodarona z režimom, ki vsebuje sofosbuvir, lahko povzroči resno simptomatsko bradikardijo. Uporabite ga samo, če ni na voljo nobene druge možnosti. Kadar se to zdravilo uporablja sočasno z zdravilom Harvoni, se priporoča skrbno spremljanje (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Digoksin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Digoksin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (zaviranje P-gp)	Sočasno dajanje zdravila Harvoni z digoksinom lahko poveča koncentracijo digoksina. Pri sočasni uporabi z zdravilom Harvoni je potrebna previdnost, priporoča se tudi spremljanje terapevtske koncentracije digoksina.
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatran eteksilat	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (zaviranje P-gp)	Klinično spremljanje, iskanje znakov krvavitve in anemije, se priporoča, ko se dabigatran eteksilat daje sočasno z zdravilom Harvoni. Test koagulacije pomaga identificirati bolnike s povečanim tveganjem za krvavitev zaradi večje izpostavljenosti dabigatranu.
Antagonisti vitamina K	Interakcij niso preučevali.	Pri vseh antagonistih vitamina K se priporoča natančno spremljanje vrednosti INR. Razlog za to so spremembe delovanja jeter pri zdravljenju z zdravilom Harvoni.
ANTIKNVULZANTI		
Fenobarbital Fenitoin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Zdravilo Harvoni je kontraindicirano s fenobarbitalom in fenitoinom (glejte poglavje 4.3).
Karbamazepin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir <i>Opažene:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (n/n) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (n/n) (indukcija P-gp)	Zdravilo Harvoni je kontraindicirano s karbamazepinom (glejte poglavje 4.3).
Okskarbazepin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Harvoni z okskarbazepinom zmanjšalo koncentracije ledipasvirja in sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Harvoni. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBAKTERIJAMI		
Rifampicin (600 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek) ^d	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Opažene:</i> Ledipasvir ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (indukcija P-gp)	Zdravilo Harvoni je kontraindicirano z rifampicinom (glejte poglavje 4.3).
Rifampicin (600 mg enkrat na dan)/ sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^d	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Opažene:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (indukcija P-gp)	
Rifabutin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir <i>Opažene:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (n/n) GS 331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (n/n) (indukcija P-gp)	Zdravilo Harvoni je kontraindicirano z rifabutinom (glejte poglavje 4.3).
Rifapentin	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Harvoni z rifapentinom zmanjšalo koncentracije ledipasvirja in sofosbuvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Harvoni. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
SEDATIVI/HIPNOTIKI		
Midazolam (2,5 mg enkratni odmerek)/ ledipasvir (90 mg enkratni odmerek)	<i>Opažene:</i> Midazolam ↔ C _{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (zaviranje CYP3A)	Odmerka zdravila Harvoni ali midazolama ni treba prilagajati.
Ledipasvir (90 mg enkrat na dan)	Midazolam ↔ C _{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (indukcija CYP3A)	
	<i>Pričakovane:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
Efavirenz/ emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat fumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^{c/} sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Efavirenz ↔ C _{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C _{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabin ↔ C _{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C _{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofovir ↑ C _{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C _{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasvir ↓ C _{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C _{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C _{min} 1,07 (1,02; 1,13)	Odmerka zdravila Harvoni ali efavirenza/ emtricitabina/ dizoproksiltenofovirat fumarata ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Emtricitabin/ rilpivirin/ dizoprosiltenofovir fumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirin ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)	Odmerka zdravila Harvoni ali emtricitabina/ rilpivirina/ dizoprosiltenofovir fumarata ni treba prilagajati.
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Abakavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudin ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)	Odmerka zdravila Harvoni ali abakavirja/ lamivudina ni treba prilagajati.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI PROTEAZE HIV		
Z ritonavirjem okrepljeni atazanavir (300 mg/ 100 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^{c/} sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Atazanavir $\leftrightarrow$ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) $\leftrightarrow$ AUC 1,33 (1,25; 1,42) $\uparrow$ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledipasvir $\uparrow$ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) $\uparrow$ AUC 2,13 (1,89; 2,40) $\uparrow$ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sofosbuvir $\leftrightarrow$ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) $\leftrightarrow$ AUC 1,08 (1,02; 1,15) GS-331007 $\leftrightarrow$ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) $\leftrightarrow$ AUC 1,23 (1,18; 1,29) $\leftrightarrow$ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)	Odmerka zdravila Harvoni ali atazanavirja (okrepljenega z ritonavirjem) ni treba prilagajati. Za kombinacijo tenofovirja/emtricitabina + atazanavirja/ritonavirja glejte spodaj.
Z ritonavirjem okrepljeni atazanavir (300 mg/ 100 mg enkrat na dan) + emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat fumarat (200 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan)^{c/} sofosbuvir (400 mg enkrat na dan)^{c, d} Sočasna uporaba^f	Atazanavir $\leftrightarrow$ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) $\leftrightarrow$ AUC 1,27 (1,18; 1,37) $\uparrow$ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavir $\leftrightarrow$ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) $\leftrightarrow$ AUC 0,97 (0,89; 1,05) $\uparrow$ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabin $\leftrightarrow$ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) $\leftrightarrow$ AUC 1,00 (0,97; 1,04) $\leftrightarrow$ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenofovir $\uparrow$ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) $\leftrightarrow$ AUC 1,35 (1,29; 1,42) $\uparrow$ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasvir $\uparrow$ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) $\uparrow$ AUC 1,96 (1,74; 2,21) $\uparrow$ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuvir $\leftrightarrow$ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) $\leftrightarrow$ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 $\leftrightarrow$ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) $\leftrightarrow$ AUC 1,31 (1,25; 1,36) $\uparrow$ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)	Pri sočasni uporabi z dizoproksiltenofoviratom fumaratom v povezavi z atazanavirjem/ritonavirjem je zdravilo Harvoni povečalo koncentracijo tenofovirja. Varnost dizoproksiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila dokazana. Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati ledvice, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4). Povišane so tudi koncentracije atazanavirja, obstaja tveganje za zvišanje ravni bilirubina/ikterusa. To tveganje je še večje, če se kot del HCV zdravljenja HCV uporablja ribavirin.

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Z ritonavirjem okrepljeni darunavir (800 mg/ 100 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^d	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)	Odmerka zdravila Harvoni ali darunavirja (okrepljenega z ritonavirjem) ni treba prilagajati. Za kombinacijo tenofovirja/emtricitabina + darunavirja/ritonavirja glejte spodaj.
Z ritonavirjem okrepljeni darunavir (800 mg/ 100 mg enkrat na dan)/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan)	Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
Z ritonavirjem okrepljeni darunavir (800 mg/ 100 mg enkrat na dan) + emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat fumarat (200 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^{c, d}	Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)	Pri sočasni uporabi z darunavirjem/ritonavirjem v povezavi z dizoprosiltenofoviratom fumaratom je zdravilo Harvoni povečalo koncentracijo tenofovirja. Varnost dizoprosiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila dokazana. Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati ledvice, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).
Sočasna uporaba ^f		

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Z ritonavirjem okrepljeni lopinavir + emtricitabin/ dizoprosiltenofovirat fumarat	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Pri sočasni uporabi z lopinavirjem/ritonavirjem v povezavi z dizoprosiltenofoviratom fumaratom se pričakuje, da zdravilo Harvoni poveča koncentracijo tenofovirja. Varnost dizoprosiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila dokazana. Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati ledvice, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).
Z ritonavirjem okrepljeni tipranavir	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Pričakuje se, da bo sočasno dajanje zdravila Harvoni s tipranavirjem (okrepljenim z ritonavirjem) zmanjšalo koncentracijo ledipasvirja, kar bo povzročilo zmanjšan terapevtski učinek zdravila Harvoni. Taka sočasna uporaba ni priporočljiva.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI INTEGRAZE		
Raltegravir (400 mg dvakrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Odmerka zdravila Harvoni ali raltegravirja ni treba prilagajati.
Raltegravir (400 mg dvakrat na dan)/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
Elvitegravir/ kobicistat/emtricitabin/ dizoproksiltenofovirat fumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg enkrat na dan)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^c / sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^c	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir <i>Opažene:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49) 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)	Pri uporabi z elvitegravirjem/ kobicistatom/ emtricitabinom/ dizoproksiltenofovirat fumaratom se pričakuje, da bo zdravilo Harvoni povečalo koncentracijo tenofovirja. Varnost dizoproksiltenofovirata fumarata z zdravilom Harvoni in farmakokinetičnim ojačevalcem (npr. ritonavirjem ali kobicistatom) ni bila dokazana. Kombinacijo je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati ledvice, če druge možnosti niso na voljo (glejte poglavje 4.4).
Dolutegravir	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Odmerka ni treba prilagajati.
PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA		
Šentjanževka	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcija P-gp)	Zdravilo Harvoni je kontraindicirano s šentjanževko (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (zaviranje prenašalcev OATP in BCRP)	Sočasno dajanje zdravila Harvoni z rosuvastatinom lahko značilno poveča koncentracijo rosuvastatina (večkratno povečanje AUC), kar je povezano z večjim tveganjem za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo. Sočasno dajanje zdravila Harvoni in rosuvastatina je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Sočasno dajanje zdravila Harvoni s pravastatinom lahko značilno poveča koncentracijo pravastatina, kar je povezano z večjim tveganjem za miopatijo. Pri teh bolnikih se priporoča klinična in biokemična kontrola, morda pa bo potrebno tudi prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.4).
Drugi statini	<i>Pričakovane:</i> ↑ Statini	Interakcij z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA ni mogoče izključiti. Pri sočasni uporabi z zdravilom Harvoni je treba razmisliti o zmanjšanem odmerku statinov in skrbno spremljati neželene učinke statinov (glejte poglavje 4.4).
NARKOTIČNI ANALGETIKI		
Metadon	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Ledipasvir	Odmerka zdravila Harvoni ali metadona ni treba prilagajati.
Metadon (vzdrževalna terapija z metadonom [30 do 130 mg/dan])/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^d	R-metadon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadon ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin ^g	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	Odmerka zdravila Harvoni ali ciklosporina ni treba prilagajati ob uvedbi sočasnega dajanja. Kasneje bo morda potrebno natančno spremljanje in prilagoditev odmerka ciklosporina.
Ciklosporin (600 mg enkratni odmerek)/ sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^h	Ciklosporin ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	
Takrolimus	Interakcij niso preučevali. <i>Pričakovane:</i> ↔ Ledipasvir	Odmerka zdravila Harvoni ali takrolimusa ni treba prilagajati ob uvedbi sočasnega dajanja. Kasneje bo morda potrebno natančno spremljanje in prilagoditev odmerka takrolimusa.
Takrolimus (5 mg enkratni odmerek)/ sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek) ^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)	

Zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na raven zdravila. Povprečno razmerje (90-odstotni interval zaupanja) za AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Priporočila glede sočasne uporabe z zdravilom Harvoni
PERORALNI KONTRACEPTIVI		
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg enkrat na dan) ^d	Norelgestromin ↔ C_{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C_{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrel ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C_{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinilestradiol ↑ C_{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C_{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Odmerka peroralnih kontraceptivov ni treba prilagajati.
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg enkrat na dan) ^d	Norelgestromin ↔ C_{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C_{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrel ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C_{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinilestradiol ↔ C_{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

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

b Vse študije interakcij so opravili pri zdravih prostovoljcih.

c Uporabljeno kot zdravilo Harvoni.

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

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

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

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

h Meja bioekvivalence/ekvivalence 80–125 %.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

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

Nosečnost

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

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

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

Dojenje

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

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

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

Plodnost

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

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila pri odraslih

Ocena varnosti zdravila Harvoni večinoma temelji na združenih podatkih iz kliničnih študij 3. faze brez kontrolne skupine pri 1952 bolnikih, ki so zdravilo Harvoni prejeli 8, 12 ali 24 tednov, vključno z 872 bolniki, ki so zdravilo Harvoni prejeli v kombinaciji z ribavirinom.

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

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

Seznam neželenih učinkov zdravila v obliki preglednice

Pri uporabi zdravila Harvoni so ugotovili naslednje neželene učinke zdravila (preglednica 7). Neželeni učinki so spodaj navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki so po pogostnosti opredeljeni kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 7: Neželeni učinki zdravila, identificirani pri zdravljenju z zdravilom Harvoni

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

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

Varnostni profil ledipasvirja/sofosbuvirja z ribavirinom 12 ali 24 tednov pri odraslih z dekompenzirano boleznijo jeter in/ali bolnikih po presaditvi jeter so ocenili v dveh odprtih študijah (SOLAR-1 in SOLAR-2). Pri bolnikih z dekompenzirano cirozo in/ali po presaditvi jeter, ki so prejeli ledipasvir/sofosbuvir z ribavirinom niso opazili nobenih novih neželenih učinkov zdravila. Čeprav so se neželeni učinki, vključno z resnimi neželenimi učinki, v teh študijah pojavili pogostejše kot v študijah, ki so izključile dekompenzirane bolnike in/ali bolnike po presaditvi jeter, so bili opaženi učinki pričakovani kot klinična posledica napredovale bolezni jeter in/ali presaditve ali pa so bili skladni z znanim profilom varnosti zdravljenja z ribavirinom (za podrobnosti te študije glejte poglavje 5.1).

Zmanjšanje ravni hemoglobina na < 10 g/dl in $< 8,5$ g/dl med zdravljenjem so opazili pri 39 % oziroma 13 % bolnikov, zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom. Zdravljenje z ribavirinom so prekinili pri 15 % bolnikov.

Pri 7 % prejemnikov presaditve jeter so spremenili imunosupresivna zdravila.

Bolniki z ledvično okvaro

Ledipasvir/sofosbuvir so 12 tednov dajali v odprti študiji (študija 0154) 18 bolnikom s CHC genotipa 1 in hudo ledvično okvaro. V tem omejenem naboru podatkov klinične varnosti stopnja neželenih učinkov ni bila očitno večja od tiste, ki je pričakovana pri bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Varnost zdravila Harvoni so ovrednotili v 12-tedenski nenadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 95 bolnikov z ESRD, ki so potrebovali dializo (študija 4063). V teh pogojih se je izpostavljenost presnovku sofosbuvirja GS-331007 povečala za 20-krat, kar je preseglo ravni, pri katerih so v predkliničnih preskušanjih opazili neželene učinke. V tem omejenem naboru podatkov klinične varnosti, stopnja neželenih učinkov in smrti ni bila očitno večja od tiste, ki je pričakovana pri bolnikih z ESRD.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Harvoni pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, temelji na podatkih iz odprte klinične študije faze 2 (študija 1116), v katero je bilo vključenih 226 bolnikov, ki so bili 12 ali 24 tednov zdravljeni z ledipasvirjem/sofosbuvirjem ali 24 tednov z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in ribavirinom. Neželeni učinki, ki so jih opazili, so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili v kliničnih študijah z ledipasvirjem/sofosbuvirjem pri odraslih (glejte preglednico 7).

Opis izbranih neželenih učinkov

Srčne aritmije

Pri uporabi zdravila Harvoni z amjodaronom in/ali drugimi zdravili, ki upočasnjujejo srčni utrip, so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolezni kože

Neznana pogostnost: Stevens-Johnsonov sindrom

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravilo z direktnim delovanjem na viruse; oznaka ATC: J05AP51

Mehanizem delovanja

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

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

Protivirusna aktivnost

Vrednosti EC₅₀ za ledipasvir in sofosbuvir proti replikonom polne dolžine ali himeričnim replikonom, ki kodirajo zaporedje NS5A in NS5B iz kliničnih izolatov, so prikazane v preglednici 8. Prisotnost 40 % humanega seruma ni vplivala na aktivnost sofosbuvirja proti HCV, je pa aktivnost ledipasvirja proti HCV zmanjšala za 12-krat proti replikonom HCV genotipa 1a.

Preglednica 8: Aktivnost ledipasvirja in sofosbuvirja proti himeričnim replikonom

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

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

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

Odpornost

V celični kulturi

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

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

V kliničnih študijah – odrasli, genotip 1

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

V izolatih po izhodišču 29 od 37 bolnikov (22/29 z genotipom 1a in 7/8 z genotipom 1b), ki niso dosegli trajnega virološkega odziva (SVR-*sustained virologic response*), so opazili z odpornostjo povezane različice (RAV-*resistance-associated variants*) NS5A. Med 29 bolniki genotipa 1a, ki so bile primerni za testiranje odpornosti, je bilo 22 od 29 (76 %) bolnikov ob neuspehu nosilcev enega ali več RAV NS5A na položajih K24, M28, Q30, L31, S38 in Y93, medtem ko preostalih 7 od 29 bolnikov ob neuspehu ni imelo zaznavnih RAV NS5A. Najpogostejše različice so bile Q30R, Y93H in L31M. Od 8 bolnikov z genotipom 1b, ki so bili primerni za testiranje odpornosti, jih je bilo 7 od 8 (88 %) nosilcev enega ali več RAV NS5A na položajih L31 in Y93 ob neuspehu, medtem ko 1 od 8 bolnikov ob neuspehu ni imelo nobene RAV NS5A. Najpogostejša različica je bila Y93H. Med 8 bolniki, ki ob neuspehu niso imeli RAV NS5A, se je 7 bolnikov zdravilo 8 tednov (n = 3 z

ledipasvirjem/sofosbuvirjem; n = 4 z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom) in 1 bolnik se je z ledipasvirjem/sofosbuvirjem zdravil 12 tednov. V analizah fenotipov so po izhodišču izolati bolnikov, nosilcev RAV NS5A ob neuspehu, kazali 20- do vsaj 243-krat (največji preskušeni odmerek) zmanjšano dovzetnost za ledipasvir. Usmerjena mutageneza substitucije Y93H v obeh genotipih 1a in 1b ter substitucija Q30R in L31M v genotipu 1a je doprinesla visoke ravni zmanjšane dovzetnosti za ledipasvir (večkratna sprememba EC₅₀ je bila v razponu od 544-krat do 1,677-krat).

Pri bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo po presaditvi ali bolnikih z dekompenzirano jetrno boleznijo tako pred presaditvijo kot po njej (študiji SOLAR-1 in SOLAR-2) je bil relaps povezan z zaznavo enega ali več naslednjih RAV NS5A: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D in Y93H/C pri 12 od 14 bolnikov z genotipom 1a in L31M, Y93H/N pri 6 od 6 bolnikov z genotipom 1b.

Substitucijo E237G v polimerazi NS5B so odkrili pri 3 bolnikih (1 z genotipom 1b in 2 z genotipom 1a) v študijah 3. faze (ION-3, ION-1 in ION-2) in 3 bolnikih z okužbo genotipa 1a v študijah SOLAR-1 in SOLAR-2 v času relapsa. Substitucija E237G je pokazala za 1,3-krat zmanjšano dovzetnost za sofosbuvir pri replikonski analizi genotipa 1a. Klinična pomembnost substitucije trenutno ni znana.

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

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

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

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

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

Pri okužbi z genotipom 4, 5 in 6 so ovrednotili le majhno število bolnikov (skupaj 5 bolnikov z neuspehom). Substitucija Y93C v polimerazi NS5A se je pojavila pri HCV pri 1 bolniku (genotip 4), medtem ko so RAV NS5A, prisotne ob izhodišču, opazili v času neuspeha pri vseh bolnikih. V študiji SOLAR-2 se je v času relapsa pri enem bolniku z genotipom 4d pojavila substitucija E237G v polimerazi NS5B. Klinična pomembnost substitucije trenutno ni znana.

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

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

Odrasli, genotip 1

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

Po 12 tednih zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem (brez ribavirina) so SVR dosegli 4 od 4 bolnikov med predhodno zdravljenimi bolniki (skupina 1 v študiji ION-2) z izhodiščnimi

RAV NS5A, ki so doprinesle $k \leq 100$ -krat spremembi dovzetnosti za ledipasvir. V isti skupini se je pri bolnikih z izhodiščnimi RAV NS5A, ki so doprinesle $k > 100$ -krat spremembi dovzetnosti, relaps pojavil pri 4 od 13 (31 %), v primerjavi s 3 od 95 (3 %) pri tistih brez izhodiščnih RAV ali RAV, ki so doprinesle $k \leq 100$ -kratni spremembi dovzetnosti.

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

Po 12 tednih zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom pri bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo po presaditvi (študiji SOLAR-1 in SOLAR-2) pri bolnikih z izhodiščnimi RAV NS5A ($n = 23$) ni prišlo do relapsa. Med bolniki z dekompenzirano jetrno boleznijo (pred presaditvijo in po njej) so 4 od 16 bolnikov (25 %) z RAV NS5A, ki so doprinesle $k > 100$ -kratni spremembi dovzetnosti, po 12 tednih zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom doživeli relaps v primerjavi s 7/120 bolnikov (6 %) brez izhodiščnih RAV NS5A ali RAV, ki so doprinesle $k \leq 100$ -kratni spremembi dovzetnosti.

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

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

Odrasli, genotip 2, 3, 4, 5 in 6

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

Pediatrični bolniki

Prisotnost RAV NS5A in/ali NS5B pred zdravljenjem ni vplivala na izid zdravljenja, saj so vse osebe z RAV pred zdravljenjem dosegle SVR12 in SVR24. Ena 8-letna oseba, okužena s HCV genotipa 1a, ki ni dosegla SVR12, ni imela RAV zaviralcev nukleozida NS5A ali NS5B ob izhodišču in je imela ob recidivu pojav Y93H RAV NS5A.

Navzkrižna odpornost

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

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost ledipasvirja [LDV]/sofosbuvirja [SOF] so ocenili v treh odprtih študijah 3. faze, pri čemer so podatki na voljo za skupaj 1.950 bolnikov s CHC genotipa 1. Tri študije 3. faze so vključevale eno študijo, opravljeno pri predhodno nezdravljenih bolnikih brez ciroze (ION-3), eno študijo, opravljeno pri predhodno nezdravljenih bolnikih s cirozo in brez ciroze (ION-1) in eno študijo,

opravljeno pri bolnikih s cirozo in brez ciroze, pri katerih predhodno zdravljenje na podlagi interferona, vključno z režimi, ki so vključevali zaviralec proteaze HCV, ni bilo uspešno (ION-2). Bolniki v teh študijah so imeli kompenzirano bolezen jeter. V vseh treh študijah 3. faze so ocenjevali učinkovitost ledipasvirja/sofosbuvirja z ribavirinom ali brez njega.

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

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

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

Preglednica 9: Demografske in izhodiščne značilnosti za študijo ION-3

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

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

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

Preglednica 10: Stopnje odziva v študiji ION-3

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

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

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

8-tedensko zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem brez ribavirina ni bilo inferiorno 8-tedenskemu zdravljenju z ledipasvirjem/sofosbuvirjem z ribavirinom (razlika v zdravljenju 0,9 %; 95-odstotni interval zaupanja: -3,9 % do 5,7 %) in 12-tedenskemu zdravljenju z ledipasvirjem/sofosbuvirjem (razlika v zdravljenju -2,3 %; 97,5-odstotni interval zaupanja: -7,2 % do 3,6 %). Med bolniki z ravni

HCV RNA ob izhodišču < 6 milijonov i.e./ml je bil SVR 97 % (119/123) z 8-tedenskim zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in 96 % (126/131) z 12-tedenskim zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem.

Preglednica 11: Stopnje relapsov glede na izhodiščne značilnosti v študiji ION-3, populacija bolnikov z virološkim neuspehom*

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

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

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

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

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

Preglednica 12: Demografske in izhodiščne značilnosti za študijo ION-1

Dispozicija bolnika	LDV/SOF 12 tednov (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 tednov (n = 217)	LDV/SOF 24 tednov (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 tednov (n = 217)	SKUPAJ (n = 865)
Starost (v letih): mediana (razpon)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Moški spol	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Rasa: Črnci/afriški Američani	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Belci	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotip 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC genotip	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Rezultat Metavir, določen s testom FibroTest^b</i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Razlaga ni mogoča	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

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

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

Preglednica 13: Stopnje odziva v študiji ION-1

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

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

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

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

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

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

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

Preglednica 14: Demografske in izhodiščne značilnosti za študijo ION-2

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

a En bolnik v skupini 24-tedenskega zdravljenja z LDV/SOF in en bolnik v skupini 24-tedenskega zdravljenja z LDV/SOF+RBV sta doživela predhodni neuspeh zdravljenja z režimom zdravljenja na podlagi nepegiliranega interferona.

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

Preglednica 15: Stopnje odziva v študiji ION-2

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

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

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

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

d Rezultat Metavir = 4 ali rezultat Ishak ≥ 5 s pomočjo biopsije jeter ali rezultat FibroTest > 0,75 in (APRI) > 2.

V preglednici 16 so predstavljene stopnje relapsa z 12-tedenskimi režimi (z ribavirinom ali brez njega) za izbrane podskupine (glejte tudi prejšnje poglavje "Učinki izhodiščnih različic HCV, povezanih z odpornostjo, na izid zdravljenja"). Pri bolnikih brez ciroze so se relapsi pojavili le v prisotnosti izhodiščnih RAV NS5A in med zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem brez ribavirina. Pri

bolnikih s cirozo so se relapsi pojavili z obema režimoma zdravljenja in v odsotnosti ali prisotnosti izhodiščnih RAV NS5A.

Preglednica 16: Stopnje relapsa za izbrane podskupine v študiji ION-2

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

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

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

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

d 3 od teh 3 bolnikov so imeli cirozo.

e 0 od teh 4 bolnikov ni imel ciroze.

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

Predhodno zdravljeni odrasli s cirozo – SIRIUS – genotip 1

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

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

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

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

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

Učinkovitost ledipasvirja/sofosbuvirja pri bolnikih, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje s sofosbuvirjem + ribavirinom ± PEG-IFN neuspešno, so podprli z dvema kliničnima študijama. V študiji 1118 so 44 bolnikov z okužbo genotipa 1, vključno z 12 bolniki s cirozo, pri katerih predhodno zdravljenje s sofosbuvirjem + ribavirinom ± PEG-IFN ali s sofosbuvirjem + ribavirinom ni bilo uspešno, so 12 tednov zdravili z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom; SVR je bil 100 % (44/44). V

študijo ION-4 so vključili 13 bolnikov s sočasnima okužbama HCV/HIV-1 genotipa 1, vključno z 1 bolnikom s cirozo, pri katerih režim s sofosbuvirjem + ribavirinom ni bil uspešen; po 12 tednih zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem je bil SVR 100 % (13/13).

Odrasli s sočasno okužbo HCV/HIV – ION 4

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

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

Preglednica 17: Stopnje odziva v študiji ION-4

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

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

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

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

Odrasli s sočasno okužbo HCV/HIV – ERADICATE

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

Bolniki, ki čakajo na presaditev jeter, in bolniki po presaditvi jeter – SOLAR-1 in SOLAR-2

SOLAR-1 in SOLAR-2 sta bili dve odprti klinični študiji, v katerih so ocenili 12- in 24-tedensko zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem v kombinaciji z ribavirinom pri s HCV okuženih bolnikih z genotipoma 1 in 4, ki so imeli presaditev jeter in/ali imajo dekompenzirano jetrno bolezen. Zasnovi obeh študij sta bili enaki. Bolniki so bili vključeni v sedem skupin glede na status presaditve jeter in resnost jetrne okvare (glejte preglednico 18). Bolnike z rezultatom CPT > 12 so izključili. Znotraj vsake skupine so bolnike randomizirali v razmerju 1 : 1 za prejemanje ledipasvirja/sofosbuvirja + ribavirina za obdobje 12 oziroma 24 tednov.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile uravnotežene v vseh skupinah zdravljenja. Mediana starost 670 zdravljenih bolnikov je bila 59 let (razpon: 21 do 81 let); 77 % bolnikov je bilo moškega spola; 91 % je bilo belcev; povprečni indeks telesne mase je bil 28 kg/m² (razpon: 18 do 49 kg/m²); 94 % in 6 % bolnikov je imelo okužbo HCV genotipa 1 oziroma 4; pri 78 % bolnikov je bilo predhodno zdravljenje HCV neuspešno. Med bolniki z dekompenzirano cirozo (pred presaditvijo ali

po njej) jih je 64 % oziroma 36 % ob presejanju imelo stopnjo B oziroma stopnjo C po CPT, 24 % je imelo izhodiščni rezultat po modelu MELD višji od 15.

Preglednica 18: Kombinirane stopnje odziva (SVR12) v študijah SOLAR-1 in SOLAR-2

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

a Dvanajst bolnikov, ki so opravili presaditev pred 12. tednom po zdravljenju z vrednostjo RNA HCV < LLOQ ob zadnjem merjenju pred presaditvijo, je bilo izključenih.

b Dva bolnika, ki nista imela dekompenzirane ciroze in ki nista opravila presaditve, sta bila izključena, ker nista ustrezala kriterijem za vključitev v nobeno od skupin zdravljenja.

c CPT = po Child-Pugh-Turcotteu, FCH = fibrozni holestatski hepatitis, CPT A = rezultat CPT 5-6 (kompenzirani), CPT B = rezultat CPT 7-9 (dekompenzirani), CPT C = rezultat CPT 10-12 (dekompenzirani).

V študijah SOLAR-1 in SOLAR-2 je bilo vključenih štirideset bolnikov s CHC genotipa 4, SVR12 sta bila 92 % (11/12) in 100 % (10/10) pri bolnikih brez dekompenzirane ciroze pred presaditvijo ter 60 % (6/10) in 75 % (6/8) pri bolnikih z dekompenzirano cirozo (pred presaditvijo jeter in po njej), zdravljenih 12 oziroma 24 tednov. Od 7 bolnikov, ki niso dosegli SVR12, so 3 doživeli relaps, vsi so imeli dekompenzirano cirozo in so z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom bili zdravljeni 12 tednov.

Spremembe rezultatov MELD in CPT od izhodišča do 12. tedna po zdravljenju so analizirali pri vseh bolnikih z dekompenzirano cirozo (pred presaditvijo ali po njej), ki so dosegli SVR12 in pri katerih so bili na voljo podatki (n = 123) za oceno učinka SVR12 na jetrno funkcijo.

Sprememba rezultata MELD: Med tistimi, ki so dosegli SVR12 z 12-tedenskim zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem + ribavirinom, jih je 57 % (70/123) oziroma 19 % (23/123) od izhodišča do 12. tedna po zdravljenju izboljšalo rezultat MELD oziroma ohranilo nespremenjen rezultat MELD; od 32 bolnikov, ki so ob izhodišču imeli rezultat MELD $\geq$ 15, jih je 59 % (19/32) v 12. tednu po zdravljenju imelo rezultat MELD < 15. Izboljšanje rezultatov MELD je bilo večinoma posledica izboljšanja skupne ravni bilirubina.

Sprememba rezultata in stopnje CPT: Med tistimi, ki so z 12-tedenskim zdravljenjem z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in ribavirinom dosegli SVR12, jih je 60 % (74/123) oziroma 34 % (42/123) od izhodišča do 12. tedna po zdravljenju izboljšalo rezultat CPT oziroma imelo nespremenjen rezultat CPT; od 32 bolnikov, ki so ob izhodišču imeli cirozo CPT C, jih je 53 % (17/32) v 12. tednu po zdravljenju imelo cirozo CPT B; od 88 bolnikov, ki so ob izhodišču imeli cirozo CPT B, jih je 25 % (22/88) v 12. tednu po zdravljenju imelo cirozo CPT A. Izboljšanje rezultatov CPT je bilo večinoma posledica izboljšanja skupne ravni bilirubina in albumina.

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

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

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

Za okužbo z genotipom 2, 4, 5 in 6 je bilo zdravljenje sestavljeno iz ledipasvirja/sofosbuvirja brez ribavirina in dajano 12 tednov (preglednica 19). Za okužbo z genotipom 3 so ledipasvir/sofosbuvir dajali z ribavirinom ali brez njega, prav tako 12 tednov (preglednica 20).

Preglednica 19: Stopnje odziva (SVR12) z 12-tedenskim dajanjem ledipasvirja/sofosbuvirja bolnikom z okužbo s HCV z genotipom 2, 4, 5 in 6

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

a PZ: število predhodno zdravljenih bolnikov.

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

Preglednica 20: Stopnje odziva (SVR12) pri bolnikih z okužbo z genotipom 3 (ELECTRON-2)

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

NP: niso preučevali.

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

Bolniki z ledvično okvaro

Študija 0154 je bila odprta klinična študija, v kateri so ocenjevali varnost in učinkovitost 12-tedenskega zdravljenja z ledipasvirjem/sofosbuvirjem pri 18 bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1 s hudo ledvično okvaro, ki niso potrebovali dialize. Ob izhodišču sta imela dva bolnika cirozo in povprečna vrednost eGFR je bila 24,9 ml/min (razpon: 9,0–39,6). SVR12 je doseglo 18 od 18 bolnikov.

Študija 4063 je bila odprta klinična študija s tremi skupinami, v kateri so ocenili 8-, 12- in 24-tedensko zdravljenje z ledipasvirjem/sofosbuvirjem pri skupaj 95 bolnikih s CHC z genotipom 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) ali 6 (2 %) in ESRD, zaradi katere je potrebna dializa: 45 predhodno nezdravljenih bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1, brez ciroze, je 8 tednov prejelo ledipasvir/sofosbuvir; 31 predhodno zdravljenih bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1, in predhodno nezdravljenih ali predhodno zdravljenih bolnikov z okužbo z genotipom 2, 5 in 6 brez ciroze je 12 tednov prejelo ledipasvir/sofosbuvir; in 19 bolnikov, okuženih s HCV genotipa 1, 2 in 4, s kompenzirano cirozo je 24 tednov prejelo ledipasvir/sofosbuvir. Od skupaj 95 bolnikov je imelo ob izhodišču 20 % bolnikov cirozo, 22 % se jih je predhodno zdravilo, 21 % jih je imelo presaditev ledvic, 92 % jih je bilo na hemodializi in 8 % jih je bilo na peritonealni dializi; povprečno trajanje dialize je bilo 11,5 leta (razpon: od 0,2 do 43,0 let). Stopnje SVR za skupine z ledipasvirjem/sofosbuvirjem za 8, 12 in 24 tednov so bile 93 % (42/45), 100 % (31/31) oz. 79 % (15/19). Med sedmimi bolniki, ki niso dosegli SVR12, ni nobeden doživel virološkega neuspeha ali relapsa.

Pediatrična populacija

Učinkovitost ledipasvirja/sofosbuvirja pri bolnikih, okuženih s HCV, starih 3 leta in več, je bila ovrednotena v odprti klinični študiji faze 2, v katero je bilo vključenih 226 bolnikov, 221 bolnikov z okužbo s CHC genotipa 1, 2 bolnika z okužbo s CHC genotipa 3 in 3 bolniki z okužbo s CHC genotipa 4 (študija 1116) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Bolniki, stari od 12 do < 18 let:

Ledipasvir/sofosbuvir so ovrednotili pri 100 bolnikih, starih od 12 do < 18 let z okužbo s HCV genotipa 1. Skupaj 80 bolnikov (n=80) še ni bilo predhodno zdravljenih, medtem ko se je 20 bolnikov (n=20) že predhodno zdravilo. Vsi bolniki so bili z ledipasvirjem/sofosbuvirjem zdravljeni 12 tednov.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med predhodno nezdravljenimi in predhodno zdravljenimi bolniki uravnotežene. Mediana starosti je bila 15 let (razpon: 12–17); 63 % bolnikov je bilo žensk; 91 % je bilo belcev, 7 % je bilo črncev in 2 % je bilo Azijcev; 13 % jih je bilo hispanskega/latinskoameriškega porekla; povprečna telesna masa je bila 61,3 kg (razpon: 33,0–126,0 kg); 55 % je imelo izhodiščne ravni HCV RNA 800.000 i.e./ml ali več; 81 % je imelo okužbo genotipa 1a HCV in 1 bolnik, ki se predhodno še ni zdravil, je imel znano cirozo. Večina bolnikov (84 %) se je okužila z vertikalnim prenosom.

Celokupni SVR12 je bil 98 % (98 % [78/80] pri predhodno nezdravljenih bolnikih in 100 % [20/20] pri predhodno zdravljenih bolnikih). Skupaj 2 od 100 bolnikov (2 %), oba predhodno nezdravljena, nista dosegla SVR12 (bila sta izgubljena za spremljanje). Noben bolnik ni imel virološkega neuspeha.

Bolniki, stari od 6 do < 12 let:

Ledipasvir/sofosbuvir so ocenili pri 92 bolnikih, starih od 6 do < 12 let, z okužbo s HCV z genotipom 1, 3 ali 4. Skupaj 72 bolnikov (78 %) še ni bilo predhodno zdravljenih, medtem ko se je 20 bolnikov (22 %) že predhodno zdravilo. Devetinosemdeset bolnikov (87 bolnikov z okužbo s HCV genotipa 1 in 2 bolnika z okužbo s HCV genotipa 4) je bilo 12 tednov zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, 1 predhodno zdravljen bolnik z okužbo s HCV genotipa 1 in cirozo je bil 24 tednov zdravljen z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in 2 predhodno zdravljeni bolnika z okužbo s HCV genotipa 3 sta bila 24 tednov zdravljeni z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in ribavirinom. Mediana starost je bila 9 let (razpon: 6–11); 59 % bolnikov je bilo moških; 79 % je bilo belcev, 8 % je bilo črncev in 5 % je bilo Azijcev; 10 % jih je bilo hispanskega/latinskoameriškega porekla; povprečna telesna masa je bila 32,8 kg (razpon: 17,5 do 76,4 kg); 59 % je imelo izhodiščne ravni HCV RNA 800.000 i.e./ml ali več; 84 % je imelo okužbo s HCV genotipa 1a; 2 bolnika (1 predhodno nezdravljen, 1 predhodno zdravljen) sta imela znano cirozo. Večina bolnikov (97 %) se je okužila z vertikalnim prenosom.

Celokupni SVR je bil 99 % (99 % [88/89] pri bolnikih, 12 tednov zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, 100 % [1/1] pri bolnikih, 24 tednov zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem, oz. 100 % [2/2] pri bolnikih, 24 tednov zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem in ribavirinom). En predhodno nezdravljen bolnik z okužbo s HCV genotipa 1 in cirozo, ki je bil 12 tednov zdravljen z zdravilom Harvoni, ni dosegel SVR12 in je imel recidiv.

Bolniki, stari od 3 do < 6 let:

Ledipasvir/sofosbuvir so ocenili pri 34 bolnikih, starih od 3 do < 6 let, z okužbo s HCV z genotipom 1 (n = 33) ali genotipom 4 (n = 1). Vsi bolniki so bili predhodno nezdravljeni in so bili z ledipasvirjem/sofosbuvirjem zdravljeni 12 tednov. Mediana starosti je bila 5 let (razpon: 3–5); 71 % bolnikov je bilo žensk; 79 % je bilo belcev, 3 % je bilo črncev in 6 % je bilo Azijcev; 18 % jih je bilo hispanskega/latinskoameriškega porekla; povprečna telesna masa je bila 19,2 kg (razpon: 10,7 do 33,6 kg); 56 % je imelo izhodiščne ravni HCV RNA 800.000 i.e./ml ali več; 82 % je imelo okužbo s HCV genotipa 1a; noben bolnik ni imel znane ciroze. Vsi bolniki (100 %) so se okužili z vertikalnim prenosom.

Celokupni SVR je bil 97 % (97 % [32/33] pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 1 in 100 % [1/1] pri bolnikih z okužbo s HCV genotipa 4). En bolnik, ki je po petih dneh predčasno prekinil študijsko zdravljenje zaradi nenormalnega okusa zdravila, ni dosegel SVR.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Učinki hrane

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

Porazdelitev

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

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

Biotransformacija

In vitro niso opazili zaznavne presnove ledipasvirja s pomočjo človeških encimov CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4. Opazili so znake počasne oksidativne presnove z neznanim mehanizmom. Po enkratnem 90-miligramskem odmerku [^{14}C]-ledipasvirja je bila sistemska izpostavljenost skoraj izključno posledica izhodiščne spojine (> 98 %). Nespremenjeni ledipasvir je glavna vrsta, prisotna v blatu.

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

Izločanje

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Rasa in spol

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

Starejši bolniki

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

Ledvična okvara

Povzetek učinka različnih stopenj ledvične okvare na izpostavljenost sestavinam zdravila Harvoni v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic, kot je opisano spodaj, so na voljo v preglednici 21.

Preglednica 21: Učinek različnih stopenj ledvične okvare na izpostavljenosti (AUC) sofosbuvirju, GS-331007 in ledipasvirju v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic

	Osebe, negativne za HCV					Osebe, okužene s HCV	
	Blaga ledvična okvara (eGFR ≥ 50 in < 80 ml/min/1,73 m ²)	Zmerna ledvična okvara (eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m ²)	Huda ledvična okvara (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD, zaradi katere je potrebna dializa		Huda ledvična okvara (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD, zaradi katere je potrebna dializa
				Odmerjeno 1 uro pred dializo	Odmerjeno 1 uro po dializi		
Sofosbuvir	1,6-krat↑	2,1-krat↑	2,7-krat↑	1,3-krat↑	1,6-krat↑	~2-krat↑	1,9-krat↑
GS-331007	1,6-krat↑	1,9-krat↑	5,5-krat↑	≥ 10 -krat↑	≥ 20 -krat↑	~6-krat↑	23-krat↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6-krat↑

↔ pomeni, da ni klinično pomembne spremembe izpostavljenosti ledipasvirju.

Farmakokinetiko ledipasvirja so preučili z enkratnim 90-miligramskim odmerkom ledipasvirja pri odraslih bolnikih, negativnih za HCV, s hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min po metodi Cockcroft-Gault, mediana [razpon] CrCl 22 [17–29] ml/min).

Farmakokinetiko sofosbuvirja so preučili pri odraslih bolnikih, negativnih za HCV, z blago (eGFR ≥ 50 in < 80 ml/min/1,73 m²), zmerno (eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m²) in hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ter pri bolnikih z ESRD, zaradi katere je potrebna hemodializa, po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). GS-331007 se s hemodializo učinkovito odstrani z ekstrakcijskim razmerjem približno 53 %. Po enkratnem 400-miligramskem odmerku sofosbuvirja se je s 4-urno hemodializo izločilo približno 18 % uporabljenega odmerka sofosbuvirja.

Pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, s hudo ledvično okvaro, ki so se 12 tednov zdravili z ledipasvirjem/sofosbuvirjem (n = 18), je bila farmakokinetika ledipasvirja, sofosbuvirja in GS-331007 skladna s tisto, ki so jo opazili pri HCV-negativnih bolnikih s hudo ledvično okvaro.

Farmakokinetiko ledipasvirja, sofosbuvirja in GS-331007 so preučili pri odraslih bolnikih, okuženih s HCV, z ESRD, zaradi katere so potrebovali dializo, zdravljenih z ledipasvirjem/sofosbuvirjem (n = 94) 8, 12 ali 24 tednov, in primerjali s farmakokinetiko pri bolnikih brez ledvične okvare v preskušanjih 2./3. faze z ledipasvirjem/sofosbuvirjem.

Jetrna okvara

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

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

Telesna masa

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

Pediatrična populacija

Izpostavljenosti ledipasvirju, sofosbuvirju in GS-331007 pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta in več, so bile podobne kot pri odraslih v študijah faze 2/3, po dajanju ledipasvirja/sofosbuvirja.

90 % intervali zaupanja razmerij geometričnega povprečja najmanjših kvadratov za vse farmakokinetične opazovane parametre so bili zajeti znotraj vnaprej določenih meja podobnosti, ki so bile manj kot 2-kratnik (50 % do 200 %), z izjemo C_{tau} ledipasvirja pri pediatričnih bolnikih, starih 12 let in več, ki je bil 84 % večji (90 % IZ: 168 % do 203 %) in ni bil obravnavan kot klinično pomemben.

Farmakokinetike ledipasvirja, sofosbuvirja in GS-331007 pri pediatričnih bolnikih, starih < 3 leta, niso ugotavljali (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ledipasvir

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

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

Ledipasvir v 26-tedenski študiji kancerogenosti pri rasH2 transgenih miših in v 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah pri izpostavljenosti, ki je bila pri miših do 26-krat večja, pri podganah pa 8-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, ni bil kancerogen.

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

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

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

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

Ocena tveganja za okolje

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da ima ledipasvir potencial velike obstojnosti in velikega biološkega kopičenja v okolju (glejte poglavje 6.6).

Sofosbuvir

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedra zrn

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

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
bazični butilmetakrilat, kopolimer
smukec
koloidni brezvodni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Harvoni 33,75 mg/150 mg in 45 mg/200 mg obložena zrnca so na voljo v vrečicah iz poliestrskega/aluminijastega/polietilenskega filma v škatlah. Ena škatla vsebuje 28 vrečic.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. november 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 01. avgust 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

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

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA NALEPKI PLASTENKE IN ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Harvoni 90 mg/400 mg filmsko obložene tablete [Samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številka}
SN {številka}
NN {številka}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA NALEPKI PLASTENKE IN ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg ledipasvirja in 200 mg sofosbuvirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

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

EU/1/14/958/003 28 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Harvoni 45 mg/200 mg filmsko obložene tablete [Samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {številk}
SN {številk}
NN {številk}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Harvoni 33,75 mg/150 mg obložena zrnca v vrečici
ledipasvir/sofosbuvir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica obloženih zrnec vsebuje 33,75 mg ledipasvirja in 150 mg sofosbuvirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 vrečic v škatli.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

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

EU/1/14/958/004 28 vrečic

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Harvoni 33,75 mg/150 mg obložena zrnca v vrečici [Samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICA

1. IME ZDRAVILA

Harvoni 33,75 mg/150 mg obložena zrnca v vrečici
ledipasvir/sofosbuvir
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

GILEAD

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**OZNAČEVANJE NA ŠKATLI****1. IME ZDRAVILA**

Harvoni 45 mg/200 mg obložena zrnca v vrečici
ledipasvir/sofosbuvir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica obloženih zrnč vsebuje 45 mg ledipasvirja in 200 mg sofosbuvirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 vrečic v škatli.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

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

EU/1/14/958/005 28 vrečic

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Harvoni 45 mg/200 mg obložena zrnca v vrečici [Samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC {števila}
SN {števila}
NN {števila}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICA

1. IME ZDRAVILA

Harvoni 45 mg/200 mg obložena zrnca v vrečici
ledipasvir/sofosbuvir
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

GILEAD

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Harvoni 90 mg/400 mg filmsko obložene tablete

Harvoni 45 mg/200 mg filmsko obložene tablete

ledipasvir/sofosbuvir

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

Če je bilo zdravilo Harvoni predpisano vašemu otroku, veljajo vse informacije v tem navodilu za uporabo za vašega otroka (v tem primeru berite »vaš otrok«, namesto »vi«).

1. Kaj je zdravilo Harvoni in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Harvoni je zdravilo, ki vsebuje učinkovini ledipasvir in sofosbuvir. Zdravilo Harvoni se daje za zdravljenje kronične (dolgotrajne) okužbe z virusom hepatitisa C pri **odraslih in otrocih, starih 3 leta in starejših**.

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Harvoni

Ne jemljite zdravila Harvoni

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

- če sočasno jemljete katero izmed naslednjih zdravil:
 - **rifampicin in rifabutin** (antibiotika, ki se uporabljata za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo),
 - **šentjanževka** (zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije),
 - **karbamazepin, fenobarbital in fenitoin** (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov).
 - **rosuvastatin** (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje visokih ravni holesterola).

→ Če kar koli od tega velja za vas, **ne jemljite zdravila Harvoni in o tem takoj obvestite zdravnika.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

- jemljete ali ste v zadnjih nekaj mesecih jemali zdravilo amiodaron za zdravljenje nerednega srčnega utripa, saj lahko povzroči življenje ogrožajočo upočasnitev srčnega utripa. Če jemljete ali ste jemali to zdravilo, bo zdravnik morda razmislil o drugih možnostih zdravljenja. Če je zdravljenje z zdravilom Harvoni potrebno, bo morda treba dodatno spremljati delovanje vašega srca.
- imate sladkorno bolezen. Po začetku jemanja zdravila Harvoni morda potrebujete skrbno spremljanje ravni sladkorja v krvi in/ali prilagoditev zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Nekateri sladkorni bolniki so imeli po začetku zdravljenja z zdravili, kot je zdravilo Harvoni, nizke ravni sladkorja v krvi (hipoglikemija).

Takoj obvestite zdravnika, če trenutno jemljete ali ste v preteklih mesecih jemali katero koli zdravilo za zdravljenje težav s srcem in med zdravljenjem opazite:

- počasno ali neredno bitje srca ali težave s srčnim ritmom
- zasoplost ali poslabšanje obstoječe zasoplosti
- bolečine v prsnem košu
- omotico
- palpitacije (neprijetne občutke ob hitrem ali močnem utripanju srca)
- skorajšnjo omedlevico ali omedlevico

Krvne preiskave

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

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

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 3 let. Uporabe zdravila Harvoni pri otrocih, mlajših od 3 let, niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Harvoni

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

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

Delovanje jeter se lahko zaradi zdravljenja hepatitisa C spremeni, kar lahko vpliva na druga zdravila (npr. zdravila, ki se uporabljajo za zaviranje imunskega sistema, itd.). Zdravnik bo morda moral skrbno spremljati ta zdravila, ki jih jemljete, in po uvedbi zdravila Harvoni izvesti prilagoditve.

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

Nekaterih zdravil ne smete uporabljati sočasno z zdravilom Harvoni.

- **Ne jemljite nobenih drugih zdravil, ki vsebujejo sofosbuvir, ki je ena od učinkovin v zdravilu Harvoni.**
- **Zdravnika ali farmacevta obvestite**, če jemljete katero koli od spodaj navedenih zdravil:
 - **amiodaron**, ki se uporablja za zdravljenje nerednega srčnega utripa,
 - **dizoproksiltenofovirat fumarat** ali katero koli zdravilo, ki vsebuje dizoproksiltenofovirat fumarat, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s HIV,
 - **digoksin**, ki se uporablja za zdravljenje bolezní srca,
 - **dabigatran**, ki se uporablja za redčenje krvi,
 - **statini**, ki se uporabljajo za zdravljenje visoke ravni holesterola,
 - **rifapentin** (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo),
 - **okskarbazepin** (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov),
 - **tipranavir** (uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV).

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

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

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

Nosečnost in kontracepcija

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

Nosečnosti med jemanjem zdravila Harvoni skupaj z ribavirinom se je treba izogniti. Zelo pomembno je, da natančno preberete poglavje "Nosečnost" v navodilu za uporabo ribavirina. Ribavirin lahko močno poškoduje nerojenega otroka. Zato morate sprejeti posebne previdnostne ukrepe pri spolni aktivnosti, če obstaja kakršna koli možnost, da pride do nosečnosti.

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

Dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po jemanju zdravila Harvoni utrujeni, ne izvajajte dejavnosti, pri katerih morate biti osredotočeni, na primer ne vozite avtomobila ali kolesa in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Harvoni 90 mg/400 mg in 45 mg/200 mg filmsko obložene tablete vsebuje laktozo

- Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Harvoni 90 mg/400 mg filmsko obložene tablete vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije

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

Zdravilo Harvoni vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Harvoni

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

Priporočeni odmerki

Pri jemanju zdravila Harvoni natančno upoštevajte navodila zdravnika. Priporočeni odmerek zdravila Harvoni za odrasle je ena **90 mg/400 mg filmsko obložena tableta enkrat na dan**. Vaš zdravnik vam bo povedal, koliko tednov morate jemati zdravilo Harvoni.

Priporočeni odmerek zdravila Harvoni za otroke, stare 3 leta in več, temelji na telesni masi. Pri jemanju zdravila Harvoni natančno upoštevajte navodila zdravnika.

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

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

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

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

- Če bruhate **manj kot 5 ur po** uporabi zdravila Harvoni, vzemite še en odmerek.
- Če bruhate **več kot 5 ur po** uporabi zdravila Harvoni, ne vzemite še enega odmerka do naslednjega načrtovanega odmerka.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Harvoni, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Harvoni

Pomembno je, da odmerka tega zdravila ne pozabite vzeti.

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

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

Ne prenehajte jemati zdravila Harvoni

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Zelo pogosti neželeni učinki

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

- glavobol
- občutek utrujenosti

Pogosti neželeni učinki

(pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov)

- izpuščaj

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Harvoni

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela (angioedem).

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s sofosbuvirjem:

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- zelo razširjen hud izpuščaj z luščenjem kože, ki ga lahko spremljajo vročina, gripi podobni simptomi ter mehurji v ustih, očeh in/ali genitalijah (Stevens-Johnsonov sindrom).

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Harvoni

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Harvoni

- **Učinkovini sta** ledipasvir in sofosbuvir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg ledipasvirja in 400 mg sofosbuvirja ali 45 mg ledipasvirja in 200 mg sofosbuvirja.
- **Druge sestavine zdravila so**
Jedro tablete:
kopovidon, laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premrežen natrijev karmelozat, koloidni brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Filmska obloga:
polivinilalkohol, titanov dioksid, makrogol, smukec in samo za tableto 90 mg/400 mg sončno rumeno FCF (E110).

Izgled zdravila Harvoni in vsebina pakiranja

Zdravilo Harvoni 90 mg/400 mg filmsko obložene tablete so oranžne tablete v obliki romba, z vtisnjeno oznako »GSI« na eni in »7985« na drugi strani. Tableta je dolga približno 19 mm in široka 10 mm.

Zdravilo Harvoni 45 mg/200 mg filmsko obložene tablete so bele tablete v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako »GSI« na eni in »HRV« na drugi strani. Tableta je dolga približno 14 mm in široka 7 mm.

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

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja:

- škatle, ki vsebujejo 1 plastenko z 28 filmsko obloženimi tabletami za 90 mg/400 mg in 45 mg/200 mg filmsko obložene tablete.
- škatle, ki vsebujejo 3 plastenke z 28 (84) filmsko obloženimi tabletami samo za 90 mg/400 mg filmsko obložene tablete. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

Proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113700

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo

Harvoni 33,75 mg/150 mg obložena zrnca v vrečki

Harvoni 45 mg/200 mg obložena zrnca v vrečki

ledipasvir/sofosbuvir

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

Če je bilo zdravilo Harvoni predpisano vašemu otroku, veljajo vse informacije v tem navodilu za uporabo za vašega otroka (v tem primeru berite »vaš otrok«, namesto »vi«).

1. Kaj je zdravilo Harvoni in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Harvoni zrnca je zdravilo, ki vsebuje učinkovini ledipasvir in sofosbuvir, ki se dajeta v obliki zrnca. Zdravilo Harvoni se daje za zdravljenje kronične (dolgotrajne) okužbe z virusom hepatitisa C pri **odraslih in otrocih, starih 3 leta in starejših**.

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Harvoni

Ne jemljite zdravila Harvoni

- če ste **alergični** na ledipasvir, sofosbuvir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 tega navodila).
- če **sočasno jemljete katero izmed naslednjih zdravil**:
 - **rifampicin in rifabutin** (antibiotika, ki se uporabljata za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo),
 - **šentjanževka** (zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije),
 - **karbamazepin, fenobarbital in fenitoin** (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov).
 - **rosuvastatin** (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje visokih ravni holesterola).

→ Če kar koli od tega velja za vas, **ne jemljite zdravila Harvoni in o tem takoj obvestite zdravnika.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

- jemljete ali ste v zadnjih nekaj mesecih jemali zdravilo amiodaron za zdravljenje nerednega srčnega utripa, saj lahko povzroči življenje ogrožajočo upočasnitev srčnega utripa. Če jemljete ali ste jemali to zdravilo, bo zdravnik morda razmislil o drugih možnostih zdravljenja. Če je zdravljenje z zdravilom Harvoni potrebno, bo morda treba dodatno spremljati delovanje vašega srca.
- imate sladkorno bolezen. Po začetku jemanja zdravila Harvoni morda potrebujete skrbno spremljanje ravni sladkorja v krvi in/ali prilagoditev zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Nekateri sladkorni bolniki so imeli po začetku zdravljenja z zdravili, kot je zdravilo Harvoni, nizke ravni sladkorja v krvi (hipoglikemija).

Takoj obvestite zdravnika, če trenutno jemljete ali ste v preteklih mesecih jemali katero koli zdravilo za zdravljenje težav s srcem in med zdravljenjem opazite:

- počasno ali neredno bitje srca ali težave s srčnim ritmom
- zasoplost ali poslabšanje obstoječe zasoplosti
- bolečine v prsnem košu
- omotico
- palpitacije (neprijetne občutke ob hitrem ali močnem utripanju srca)
- skorajšnjo omedlevico ali omedlevico

Krvne preiskave

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

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

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 3 let. Uporabe zdravila Harvoni pri otrocih, mlajših od 3 let, niso preučili.

Druga zdravila in zdravilo Harvoni

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

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

Delovanje jeter se lahko zaradi zdravljenja hepatitisa C spremeni, kar lahko vpliva na druga zdravila (npr. zdravila, ki se uporabljajo za zaviranje imunskega sistema, itd.). Zdravnik bo morda moral skrbno spremljati ta zdravila, ki jih jemljete, in po uvedbi zdravila Harvoni izvesti prilagoditve.

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

Nekaterih zdravil ne smete uporabljati sočasno z zdravilom Harvoni.

- **Ne jemljite nobenih drugih zdravil, ki vsebujejo sofosbuvir, ki je ena od učinkovin v zdravilu Harvoni.**
- **Zdravnika ali farmacevta obvestite, če jemljete katero koli od spodaj navedenih zdravil:**
 - **amiodaron**, ki se uporablja za zdravljenje nerednega srčnega utripa,
 - **dizoproksiltenofovirat fumarat** ali katero koli zdravilo, ki vsebuje dizoproksiltenofovirat fumarat, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s HIV,
 - **digoksin**, ki se uporablja za zdravljenje bolezni srca,
 - **dabigatran**, ki se uporablja za redčenje krvi,
 - **statini**, ki se uporabljajo za zdravljenje visoke ravni holesterola,
 - **rifapentin** (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb, vključno s tuberkulozo),
 - **okskarbazepin** (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije in preprečevanje epileptičnih napadov),
 - **tipranavir** (uporablja se za zdravljenje okužbe s HIV).

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

- Če jemljete zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje **želodčnih razjed, zgage ali refluksa kisline, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Ta zdravila vključujejo:
 - antacide (kot so aluminijev/magnezijev hidroksid ali kalcijev karbonat). Te je treba vzeti vsaj 4 ure pred uporabo zdravila Harvoni ali 4 ure po tem,
 - zaviralci protonske črpalke (kot so omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol in esomeprazol). Te je treba vzeti sočasno z zdravilom Harvoni. Zaviralcev protonske

- črpalke ne jemljite pred uporabo zdravila Harvoni. Vaš zdravnik vam lahko predpiše drugo zdravilo ali prilagodi odmere zdravila, ki ga že jemljete,
- antagonisti receptorjev H₂ (kot so famotidin, cimetidin, nizatidin ali ranitidin). Vaš zdravnik vam lahko predpiše drugo zdravilo ali prilagodi odmere zdravila, ki ga že jemljete.

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

Nosečnost in kontracepcija

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

Nosečnosti med jemanjem zdravila Harvoni skupaj z ribavirinom se je treba izogniti. Zelo pomembno je, da natančno preberete poglavje "Nosečnost" v navodilu za uporabo ribavirina. Ribavirin lahko močno poškoduje nerojenega otroka. Zato morate sprejeti posebne previdnostne ukrepe pri spolni aktivnosti, če obstaja kakršna koli možnost, da pride do nosečnosti.

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

Dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste po jemanju zdravila Harvoni utrujeni, ne izvajajte dejavnosti, pri katerih morate biti osredotočeni, na primer ne vozite avtomobila ali kolesa in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Harvoni zrnca vsebuje laktozo

- Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Harvoni zrnca vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečko, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Harvoni

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

Priporočeni odmerki

Pri jemanju zdravila Harvoni natančno upoštevajte navodila zdravnika. Vaš zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo Harvoni in koliko vrečic morate vzeti.

Priporočeni odmerek je **celotna vsebina vrečic(e) enkrat na dan** s hrano ali brez nje.

Dajanje zdravila Harvoni zrnca s hrano za lažje požiranje:

1. Vrečico držite tako, da je prerezna črta na vrhu.
2. Vrečico nežno pretresite, da se vsebina usede.
3. Vrečico pretrgajte po črti ali jo s škarjami prerežite vzdolž prerezne črte.
4. Vso vsebino vrečice previdno stresite na žlico ali več žlic hrane, ki ni kisla, na primer čokoladni sirup, pretlačen krompir ali sladoled, in je sobne ali nižje temperature.
5. Prepričajte se, da v vrečici ne ostane nobeno zrnce.
6. Vsa zrnca zaužijte v 30 minutah po tem, ko jih nežno premešate s hrano.
7. Kombinacijo hrane in zrnca pogoltnite brez žvečenja, da se izognete grenkemu okusu. Prepričajte se, da zaužijete vso hrano.

Dajanje zdravila Harvoni zrnca brez hrane ali vode oziroma z vodo za lažje požiranje:

1. Vrečico držite tako, da je prerezna črta na vrhu.
2. Vrečico nežno pretresite, da se vsebina usede.
3. Vrečico pretrgajte po črti ali jo s škarjami prerežite vzdolž prerezne črte.
4. Zrnca si lahko daste neposredno v usta in pogoltnete brez žvečenja, da se izognete grenkemu okusu, ali pa jih vzamete s tekočino, ki ni kisla, na primer z vodo. **Ne** uporabljajte sadnih sokov, na primer jabolčnega, brusničnega, grozdnega, pomarančnega ali ananasovega, saj so kisli in jih zato ne smete uporabljati.
5. Prepričajte se, da v vrečici ne ostane nobeno zrnce.
6. Zaužijte vsa zrnca.

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

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

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

- Če bruhate **manj kot 5 ur po** uporabi zdravila Harvoni, vzemite še en odmerek.
- Če bruhate **več kot 5 ur po** uporabi zdravila Harvoni, ne vzemite še enega odmerka do naslednjega načrtovanega odmerka.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Harvoni, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Harvoni

Pomembno je, da odmerka tega zdravila ne pozabite vzeti.

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

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

Ne prenehajte jemati zdravila Harvoni

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Zelo pogosti neželeni učinki

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

- glavobol
- občutek utrujenosti

Pogosti neželeni učinki

(pojavi se lahko pri do 1 od 10 bolnikov)

- izpuščaj

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Harvoni

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela (angioedem).

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s sofosbuvirjem:

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov ni znana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- zelo razširjen hud izpuščaj z luščenjem kože, ki ga lahko spremljajo vročina, gripi podobni simptomi ter mehurji v ustih, očeh in/ali genitalijah (Stevens-Johnsonov sindrom).

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Harvoni

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Harvoni

Učinkovini sta ledipasvir in sofosbuvir.

- **Zdravilo Harvoni 33,75 mg/150 mg obložena zrnca v vrečki** vsebuje 33,75 mg ledipasvirja in 150 mg sofosbuvirja.
- **Zdravilo Harvoni 45 mg/200 mg obložena zrnca v vrečki** vsebuje 45 mg ledipasvirja in 200 mg sofosbuvirja.
- **Druge sestavine** so kopovidon, laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, premrežen natrijev karmelozat, koloidni brezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza, smukec, titanov dioksid, makrogol, rumen železov oksid, rdeči železov oksid, bazični butilmetakrilat kopolimer.

Izgled zdravila Harvoni in vsebina pakiranja

Zrnca so oranžna in pakirana v vrečico.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja:

- škatla, ki vsebuje 28 vrečic

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irski

Proizvajalec

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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