

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Harvoni 90 mg/400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Harvoni 45 mg/200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Harvoni 90 mg/400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg ledipasvir και 400 mg sofosbuvir.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 157 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 47 μικρογραμμάρια sunset yellow FCF.

Harvoni 45 mg/200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 45 mg ledipasvir και 200 mg sofosbuvir.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 78 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Harvoni 90 mg/400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πορτοκαλί, σχήματος διαμαντιού, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων περίπου 19 mm x 10 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «7985» στην άλλη πλευρά.

Harvoni 45 mg/200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό, σχήματος καψακίου, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων περίπου 14 mm x 7 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «HRV» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Harvoni ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) στους ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Για τη δραστηριότητα συγκεκριμένων γονότυπων του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Harvoni πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη διαχείριση ασθενών με CHC.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Harvoni στους ενήλικες είναι 90 mg/400 mg άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συνιστώμενη δόση του Harvoni στα παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω βασίζεται στο σωματικό βάρος (όπως περιγράφεται αναλυτικά στον Πίνακα 2) και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Harvoni διατίθεται σε μορφή κοκκίων για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από HCV σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω που δυσκολεύονται στην κατάποση επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Harvoni 33,75 mg/150 mg ή 45 mg/200 mg κοκκία.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας του Harvoni και η συνιστώμενη χρήση της συγχρησιμοποιούμενης ριμπαβιρίνης για ορισμένες υποομάδες

Πληθυσμός ασθενών (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη)	Θεραπεία και διάρκεια
<i>Ενήλικες και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω^α με CHC γονότυπου 1, 4, 5 ή 6</i>	
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	Harvoni για 12 εβδομάδες. - Harvoni για 8 εβδομάδες μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με λοίμωξη γονότυπου 1 (βλ. παράγραφο 5.1, μελέτη ION-3).
Ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση	Harvoni + ριμπαβιρίνη ^{β,γ} για 12 εβδομάδες ή Harvoni (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 24 εβδομάδες. - Harvoni (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 12 εβδομάδες μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι θεωρούνται χαμηλού κινδύνου κλινικής εξέλιξης της νόσου και οι οποίοι έχουν επακόλουθες επιλογές επαναληπτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).
Ασθενείς που βρίσκονται μετά από μεταμόσχευση ήπατος χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Harvoni + ριμπαβιρίνη ^{β,γ} για 12 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). - Harvoni (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 12 εβδομάδες (σε ασθενείς χωρίς κίρρωση) ή 24 εβδομάδες (σε ασθενείς με κίρρωση) μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι είναι μη επιλέξιμοι για ή έχουν δυσανεξία στη ριμπαβιρίνη.
Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ανεξάρτητα από την κατάσταση μεταμόσχευσης	Harvoni + ριμπαβιρίνη ^δ για 12 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). - Harvoni (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 24 εβδομάδες μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι είναι μη επιλέξιμοι για ή έχουν δυσανεξία στη ριμπαβιρίνη.
<i>Ενήλικες και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω^α με CHC γονότυπου 3</i>	
Ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή προηγούμενη θεραπευτική αποτυχία	Harvoni + ριμπαβιρίνη ^β για 24 εβδομάδες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

α Για συστάσεις δοσολογίας του Harvoni βάσει σωματικού βάρους σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, βλ. Πίνακα 2.

β Ενήλικες: ριμπαβιρίνη προσδιοριζόμενη με βάση το βάρος (< 75 kg = 1.000 mg και ≥ 75 kg = 1.200 mg), χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρέμενες δόσεις μαζί με τροφή.

γ Παιδιά: για τις συστάσεις δοσολογίας της ριμπαβιρίνης, βλ. πίνακα 4 παρακάτω.

δ Για τις συστάσεις δοσολογίας της ριμπαβιρίνης σε ενήλικες ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, βλ. πίνακα 3 παρακάτω.

Πίνακας 2: Δοσολογία για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με τη χρήση δισκίων Harvoni*

Σωματικό βάρος (kg)	Δοσολογία δισκίων Harvoni	Ημερήσια δόση ledipasvir/sofosbuvir
≥ 35	ένα δισκίο 90 mg/400 mg άπαξ ημερησίως ή δύο δισκία 45 mg/200 mg άπαξ ημερησίως	90 mg/400 mg/ημέρα
17 έως < 35	ένα δισκίο 45 mg/200 mg άπαξ ημερησίως	45 mg/200 mg/ημέρα

* Το Harvoni διατίθεται και ως κοκκία για χρήση σε παιδιά με CHC ηλικίας 3 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς σωματικού βάρους < 17 kg δεν συνιστάται να λαμβάνουν δισκία. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Harvoni 33,75 mg/150 mg ή 45 mg/200 mg κοκκία.

Πίνακας 3: Κατευθυντήρια οδηγία για τη δοσολογία της ριμπαβιρίνης όταν χορηγείται με Harvoni σε ενήλικες ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Ασθενής	Δόση ριμπαβιρίνης*
Κίρρωση Child-Pugh-Turcotte (CPT) κατηγορίας B πριν από μεταμόσχευση	1000 mg ανά ημέρα για ασθενείς < 75 kg και 1.200 mg για εκείνους που ζυγίζουν ≥ 75 kg
Κίρρωση CPT κατηγορίας C πριν από μεταμόσχευση	Εναρκτήρια δόση των 600 mg, η οποία μπορεί να τιτλοδοτηθεί μέχρι ένα μέγιστο των 1.000/1.200 mg (1.000 mg για ασθενείς που ζυγίζουν < 75 kg και 1.200 mg για ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 75 kg) εάν καλά ανεκτή. Εάν η εναρκτήρια δόση δεν είναι καλά ανεκτή πρέπει να μειωθεί όπως κλινικά ενδείκνυται με βάση τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης
Κίρρωση CPT κατηγορίας B ή C μετά από μεταμόσχευση	

* Εάν μια πλέον κανονικοποιημένη δόση ριμπαβιρίνης (ανά βάρος και νεφρική λειτουργία) δεν μπορεί να επιτευχθεί για λόγους ανεκτικότητας, 24 εβδομάδες Harvoni + ριμπαβιρίνης θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για ελαχιστοποίηση του κινδύνου υποτροπής.

Για τους ενήλικες, αν η ριμπαβιρίνη προστίθεται στο Harvoni, ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης.

Σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, συνιστάται η παρακάτω δοσολογία της ριμπαβιρίνης, όπου η ριμπαβιρίνη χορηγείται σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με τροφή:

Πίνακας 4: Κατευθυντήρια οδηγία για τη δοσολογία της ριμπαβιρίνης όταν χορηγείται με Harvoni σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω.

Σωματικό βάρος kg	Δόση ριμπαβιρίνης*
< 47	15 mg/kg/ημέρα
47-49	600 mg/ημέρα
50-65	800 mg/ημέρα
66-74	1000 mg/ημέρα
> ή = 75	1200 mg/ημέρα

* Η ημερήσια δοσολογία ριμπαβιρίνης βασίζεται στο σωματικό βάρος και χορηγείται από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με τροφή.

Τροποποίηση της δόσης της ριμπαβιρίνης σε ενήλικες που λαμβάνουν 1.000-1.200 mg ημερησίως
Εάν το Harvoni χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δυνητικά σχετιζόμενη με τη ριμπαβιρίνη, η δόση της ριμπαβιρίνης πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί, εάν αρμόζει, μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να υποχωρήσει ή να μειωθεί σε σοβαρότητα. Ο Πίνακας 5 παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες για τις τροποποιήσεις της δόσης και τη διακοπή με βάση τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και την καρδιακή κατάσταση του ασθενούς.

Πίνακας 5: Κατευθυντήρια οδηγία για τροποποίηση της δόσης της ριμπαβιρίνης για συγχορήγηση με το Harvoni σε ενήλικες

Εργαστηριακές τιμές	Μειώστε τη δόση της ριμπαβιρίνης σε 600 mg/ημέρα εάν:	Διακόψτε τη ριμπαβιρίνη εάν:
Αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς με ιστορικό σταθερής καρδιακής νόσου	≥ 2 g/dl μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 4 εβδομάδων θεραπείας	< 12 g/dl παρά τις 4 εβδομάδες με μειωμένη δόση

Αφού η ριμπαβιρίνη παρακρατηθεί λόγω είτε εργαστηριακής ανωμαλίας είτε κλινικής εκδήλωσης, μπορεί να γίνει μια προσπάθεια επανέναρξης της ριμπαβιρίνης στα 600 mg ημερησίως και περαιτέρω αύξηση της δόσης στα 800 mg ημερησίως. Ωστόσο, δεν συνιστάται η αύξηση της ριμπαβιρίνης στην αρχικά αντιστοιχισμένη δόση (1.000 mg έως 1.200 mg ημερησίως).

Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας < 3 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Harvoni σε παιδιά ηλικίας < 3 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Παράλειψη δόσης

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν επισυμβεί έμετος εντός 5 ωρών από τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να ληφθεί ένα πρόσθετο δισκίο. Εάν επισυμβεί έμετος πάνω από 5 ώρες μετά τη λήψη της δόσης, δεν απαιτείται επιπρόσθετη λήψη (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν παραλειφθεί μια δόση και είναι εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να πάρουν το δισκίο το συντομότερο δυνατόν και στη συνέχεια οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Εάν είναι μετά από 18 ώρες, τότε οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να περιμένουν και να πάρουν την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να μην πάρουν διπλή δόση.

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια είναι περιορισμένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση. Το Harvoni μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης όταν δεν είναι διαθέσιμες άλλες σχετικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh-Turcotte [CPT] Κατηγορία A, B ή C) (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbuvir έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα με ή χωρίς τροφή. Λόγω της πικρής γεύσης, συνιστάται τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία να μη μασιούνται ή να μη συνθλίβονται (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με ροσουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρήση με ισχυρούς επαγωγείς της P-gp

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) στο έντερο (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και υπερικό). Η συγχορήγηση θα μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του ledipasvir και του sofosbuvir στο πλάσμα και θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας του Harvoni (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Harvoni δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν sofosbuvir.

Δραστηριότητα συγκεκριμένων γονότυπων

Σχετικά με συνιστώμενες αγωγές με διαφορετικούς γονότυπους HCV, βλ. παράγραφο 4.2. Σχετικά με την ιολογική και κλινική δραστηριότητα συγκεκριμένων γονότυπων, βλ. παράγραφο 5.1.

Τα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση του Harvoni σε ενήλικες με λοίμωξη με HCV γονότυπου 3 είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1). Η σχετική αποτελεσματικότητα μιας αγωγής 12 εβδομάδων που αποτελείται από ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη, σε σύγκριση με μια αγωγή 24 εβδομάδων με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη δεν έχει διερευνηθεί. Συνιστάται μια συντηρητική περίοδος 24 εβδομάδων θεραπείας σε όλους τους ασθενείς γονότυπου 3 που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία και εκείνους τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς γονότυπου 3 με κίρρωση (βλ. παράγραφο 4.2). Στη λοίμωξη γονότυπου 3, η χρήση του Harvoni (πάντα σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη) πρέπει να εξετάζεται μόνο για ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για κλινική εξέλιξη της νόσου και δεν έχουν εναλλακτικές επιλογές θεραπείας.

Τα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση του Harvoni σε ενήλικες με λοίμωξη με HCV γονότυπου 2 και 6 είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακός αποκλεισμός

Έχουν σημειωθεί απειλητικά για τη ζωή περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν χρησιμοποιούνται σχήματα που περιέχουν sofosbuvir σε συνδυασμό με αμιοδαρόνη. Η βραδυκαρδία γενικά εμφανίστηκε σε διάστημα ωρών έως ημερών, αλλά περιστατικά με μεγαλύτερο χρόνο έως την έναρξη έχουν σημειωθεί κυρίως έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας του HCV.

Η αμιοδαρόνη πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν Harvoni όταν άλλες εναλλακτικές αντιαρρυθμικές θεραπείες δεν είναι ανεκτές ή αντενδείκνυνται.

Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμιοδαρόνης, συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε καρδιακή παρακολούθηση σε ενδονοσοκομειακές συνθήκες για τις πρώτες 48 ώρες από τη συγχορήγηση, μετά τις οποίες θα πρέπει να υπάρχει εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση ή αυτοπαρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας σε καθημερινή βάση τουλάχιστον για τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας.

Λόγω της μεγάλης διάρκειας ημιζωής της αμιοδαρόνης, σε καρδιακή παρακολούθηση, όπως περιγράφεται παραπάνω, πρέπει να υποβάλλονται και οι ασθενείς που διέκοψαν την αμιοδαρόνη κατά τους τελευταίους μήνες και πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με το Harvoni.

Όλοι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα ή χρησιμοποίησαν πρόσφατα αμιοδαρόνη πρέπει να προειδοποιούνται για τα συμπτώματα βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού και πρέπει να παροτρύνονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανίσουν κάποιο σύμπτωμα.

Χρήση σε διαβητικούς ασθενείς

Οι διαβητικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν βελτιωμένο έλεγχο της γλυκόζης, με πιθανότητα εμφάνισης συμπτωματικής υπογλυκαιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας της HCV με αντιικά άμεσης δράσης. Τα επίπεδα γλυκόζης των διαβητικών ασθενών, οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία με αντιικά άμεσης δράσης πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδίως τους πρώτους 3 μήνες, και, αν χρειαστεί, να τροποποιείται η αντιδιαβητική θεραπευτική τους αγωγή. Ο ιατρός που έχει αναλάβει την αντιδιαβητική θεραπεία του ασθενούς πρέπει να ενημερώνεται για την έναρξη της θεραπείας με αντιικά άμεσης δράσης.

Συνυπάρχουσα HCV/HBV (ιός της ηπατίτιδας Β) λοίμωξη

Περιστατικά επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), μερικά από τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τον θάνατο, έχουν αναφερθεί στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αντιικούς παράγοντες άμεσης δράσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV/HCV λοίμωξη διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης της HBV και κατά συνέπεια θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Θεραπεία ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε άμεσης δράσης αντιικά για HCV

Σε ασθενείς οι οποίοι αποτυγχάνουν σε θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir, επιλογή αντοχής μεταλλάξεων στην NS5A οι οποίες μειώνουν σημαντικά την ευαισθησία στο ledipasvir, παρατηρείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 5.1). Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τέτοιες μεταλλάξεις στην NS5A δεν αναστρέφονται στη μακροχρόνια παρακολούθηση. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της επαναληπτικής θεραπείας ασθενών οι οποίοι έχουν αποτύχει με το ledipasvir/sofosbuvir με επακόλουθη αγωγή η οποία περιέχει έναν αναστολέα NS5A. Ομοίως, επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των αναστολέων πρωτεάσης NS3/4A σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία που περιείχε έναν αναστολέα πρωτεάσης NS3/4A. Τέτοιοι ασθενείς μπορεί επομένως να εξαρτώνται από άλλες κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων για την κάθαρση της HCV λοίμωξης. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να εξετάζεται πιο παρατεταμένη θεραπεία για ασθενείς με αμφίβολες επακόλουθες επιλογές επαναληπτικής θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα για την ασφάλεια είναι περιορισμένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) και με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση. Το Harvoni μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης όταν δεν είναι διαθέσιμες άλλες σχετικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2). Όταν το Harvoni χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε επίσης στην Περιήληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) < 50 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2).

Ενήλικες με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος ή μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Η αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbuvir σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 5 και γονότυπου 6 με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος ή μετά από μεταμόσχευση ήπατος δεν έχει διερευνηθεί. Η θεραπεία με το Harvoni πρέπει να καθοδηγείται από μια αξιολόγηση των ενδεχόμενων οφελών και κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Χρήση με μέτριους επαγωγείς της P-gr

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gr στο έντερο (π.χ. οξκαρβαζεπίνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του ledipasvir και του sofosbuvir στο πλάσμα, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Harvoni. Η συγχορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων δεν συνιστάται με το Harvoni (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρήση με ορισμένες αντιρετροϊκές αγωγές για τον HIV

Το Harvoni έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση στο tenofovir, ιδίως όταν χρησιμοποιείται μαζί με αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate και ένα φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή δεν έχει τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εξετάζονται οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι και τα οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση του Harvoni με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχει elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή το tenofovir disoproxil fumarate χορηγούμενο σε συνδυασμό με έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. atazanavir ή darunavir), ιδίως σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Harvoni ταυτόχρονα με elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή με το tenofovir disoproxil fumarate και έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate για συστάσεις σχετικά με τη νεφρική παρακολούθηση.

Χρήση με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης

Η συγχορήγηση του Harvoni και αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης (στατινών) μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της στατινής, το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Harvoni δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας < 3 ετών διότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Έκδοχα

Το Harvoni περιέχει την αζωχρωστική ουσία sunset yellow FCF (E110), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Περιέχει επίσης λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καθώς το Harvoni περιέχει ledipasvir και sofosbuvir, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις που έχουν αναγνωριστεί με αυτές τις δραστικές ουσίες ξεχωριστά μπορούν να συμβούν με το Harvoni.

Δυναμικό του Harvoni να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το ledipasvir είναι *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα φαρμάκων P-gr και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και μπορεί να αυξήσει την εντερική απορρόφηση συγχορηγούμενων υποστρώματων αυτών των μεταφορέων.

Δυναμικό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν το Harvoni

Το ledipasvir και το sofosbuvir είναι υποστρώματα του μεταφορέα φαρμάκων P-gr και της BCRP ενώ ο GS-331007 δεν είναι.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-gr (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και υπερίκο) μπορεί να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις του ledipasvir και του sofosbuvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του ledipasvir/sofosbuvir και επομένως αντενδείκνυνται μαζί με το Harvoni (βλ. παράγραφο 4.3). Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gr στο έντερο (π.χ. οξκαρβαζεπίνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του ledipasvir και του sofosbuvir στο πλάσμα, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Harvoni. Η συγχορήγηση με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα δεν συνιστάται με το Harvoni (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την P-gr και/ή την BCRP μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του ledipasvir και του sofosbuvir στο πλάσμα χωρίς να αυξήσει τη συγκέντρωση του GS-331007 στο πλάσμα. Το Harvoni μπορεί να συγχορηγείται με αναστολείς της P-gr και/ή της BCRP. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων με το ledipasvir/sofosbuvir μεσολαβούμενες από τα ένζυμα του CYP450 ή της UGT1A1 δεν αναμένονται.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), επειδή η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Harvoni.

Αντίκτυπος της θεραπείας με άμεσης δράσης αντιικά σε φάρμακα που μεταβολίζονται από το ήπαρ

Η φαρμακοκινητική των φαρμάκων που μεταβολίζονται από το ήπαρ (π.χ. ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως οι αναστολείς της καλσινευρίνης) ενδέχεται να επηρεαστεί από τις μεταβολές στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άμεσης δράσης αντιικά, οι οποίες σχετίζονται με την κάθαρση του ιού HCV.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Harvoni και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Ο Πίνακας 6 παρέχει έναν κατάλογο τεκμηριωμένων ή δυνητικά κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων (όπου το 90% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] της αναλογίας των γεωμετρικών μέσων ελαχίστων τετραγώνων [geometric least-squares mean, GLSM] ήταν μέσα σε «↔», εκτεινόταν πάνω από «↑» ή εκτεινόταν κάτω από «↓» τα προκαθορισμένα όρια ισοδυναμίας). Οι αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που περιγράφονται βασίζονται σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν είτε με το ledipasvir/sofosbuvir ή το ledipasvir και το sofosbuvir ως ξεχωριστοί παράγοντες είτε είναι προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων οι οποίες μπορεί να συμβούν με το ledipasvir/sofosbuvir. Ο πίνακας δεν είναι εξαντλητικός.

Πίνακας 6: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Harvoni και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ		
		Η διαλυτότητα του ledipasvir μειώνεται καθώς αυξάνεται το pH. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH αναμένεται να μειώσουν τη συγκέντρωση του ledipasvir.
<i>Αντιόξινα</i>		
π.χ. Υδροξείδιο του αργιλίου ή του μαγνησίου, ανθρακικό ασβέστιο	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Συνιστάται μεσοδιάστημα 4 ωρών μεταξύ της χορήγησης των αντιόξινων και του Harvoni.
<i>Ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων</i>		
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση) ^γ / sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^δ Φαμοτιδίνη χορηγούμενη ταυτόχρονα με το Harvoni ^δ Σιμετιδίνη ^ε Νιζατιδίνη ^ε Ρανιτιδίνη ^ε	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) (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Οι ανταγωνιστές των H ₂ -υποδοχέων μπορούν να χορηγούνται ταυτόχρονα με ή σε απόσταση από το Harvoni σε δόση η οποία δεν υπερβαίνει δόσεις συγκρίσιμες με τη φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως.
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση) ^γ / sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^δ Φαμοτιδίνη χορηγούμενη 12 ώρες πριν από το Harvoni ^δ	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) (Αύξηση στο γαστρικό pH)	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
<i>Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων</i>		
<p>Ομεπραζόλη (20 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση)^γ/ sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση)^γ</p> <p>Ομεπραζόλη χορηγούμενη ταυτόχρονα με το Harvoni</p> <p>Λανσοπραζόλη^ε Ραβεπραζόλη^ε Παντοπραζόλη^ε Εσομεπραζόλη^ε</p>	<p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,89 (0,61-1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66-1,39)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,12 (0,88-1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80-1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,14 (1,01-1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96-1,12)</p> <p>(Αύξηση στο γαστρικό pH)</p>	<p>Μπορούν να χορηγηθούν δόσεις αναστολέα της αντλίας πρωτονίων συγκρίσιμες με ομεπραζόλη 20 mg ταυτόχρονα με το Harvoni. Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δεν πρέπει να λαμβάνονται πριν από το Harvoni.</p>
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ		
Αμιοδαρόνη	Είναι άγνωστη η επίδραση στις συγκεντρώσεις της αμιοδαρόνης, του sofosbuvir και του ledipasvir.	Η συγχορήγηση της αμιοδαρόνης με σχήμα που περιέχει sofosbuvir μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή συμπτωματική βραδυκαρδία. Να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες. Συνιστάται στενή παρακολούθηση όταν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μαζί με Harvoni (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).
Διγοξίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ Διγοξίνη ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Αναστολή της P-gp)</p>	Η συγχορήγηση του Harvoni με διγοξίνη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της διγοξίνης. Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων της διγοξίνης όταν συγχορηγείται με το Harvoni.
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Ετεξιλική δαβιγατράνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ Δαβιγατράνη ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Αναστολή της P-gp)</p>	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση, αναζήτηση σημείων αιμορραγίας και αναιμίας, όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχορηγείται με το Harvoni. Μια δοκιμασία πήξης βοηθά να αναγνωριστούν οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω αυξημένης έκθεσης στη δαβιγατράνη.
Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της INR με όλους τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Αυτό οφείλεται στις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Harvoni.
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	Το Harvoni αντενδείκνυται μαζί με φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Καρβαμαζεπίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir</p> <p><i>Παρατηρήθηκε:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,52 (0,43, 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C_{min} (ΔΕ)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C_{min} (ΔΕ)</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	Το Harvoni αντενδείκνυται μαζί με καρβαμαζεπίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
Οξκαρβαζεπίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	Η συγχορήγηση του Harvoni με οξκαρβαζεπίνη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ledipasvir και sofosbuvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Harvoni. Τέτοια συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με το Harvoni
ANTIMYKOBAKTHPIAKA		
Ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση) ^δ	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: Ριφαμπικίνη ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p>Παρατηρήθηκε: Ledipasvir ↓ C_{max} 0,65 (0,56-0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36-0,48)</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	Το Harvoni αντενδείκνυται μαζί με τη ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^δ	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: Ριφαμπικίνη ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p>Παρατηρήθηκε: Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19-0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24-0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14-1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88-1,03)</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	
Ριφαμπουτίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir</p> <p>Παρατηρήθηκε: Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63, 0,91) C_{min} (ΔΕ)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) C_{min} (ΔΕ)</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	Το Harvoni αντενδείκνυται μαζί με ριφαμπουτίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαπεντίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Επαγωγή της P-gp)</p>	Η συγχρόνηση του Harvoni με ριφαπεντίνη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ledipasvir και sofosbuvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Harvoni. Τέτοια συγχρόνηση δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με το Harvoni
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
<p>Μιδαζολάμη (2,5 mg εφάπαξ δόση)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση)</p> <p>Ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p><i>Παρατηρήθηκε:</i></p> <p>Μιδαζολάμη ↔ C_{max} 1,07 (1,00, 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95, 1,04) (Αναστολή του CYP3A)</p> <p>Μιδαζολάμη ↔ C_{max} 0,95 (0,87, 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84, 0,95) (Επαγωγή του CYP3A)</p> <p><i>Αναμένεται:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή της μιδαζολάμης.</p>
ΑΝΤΙΗΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ		
<p>Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως)^{γ, δ}</p>	<p>Efavirenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79-0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84-0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83-0,99)</p> <p>Emtricitabine ↔ C_{max} 1,08 (0,97-1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98-1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98-1,11)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56-2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77-2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32-2,97)</p> <p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59-0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59-0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57-0,76)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87-1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81-1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76-0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83-0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02-1,13)</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Emtricitabine/ ριλπιβιρίνη/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 25 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	<p>Emtricitabine ↔ C_{max} 1,02 (0,98-1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02-1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97-1,15)</p> <p>Ριλπιβιρίνη ↔ C_{max} 0,97 (0,88-1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94-1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03-1,21)</p> <p>Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25-1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31-1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74-2,10)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95-1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02-1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08-1,25)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93-1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01-1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01-1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11-1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13-1,24)</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή της emtricitabine/ ριλπιβιρίνης/ tenofovir disoproxil fumarate.
Abacavir/ λαμβουδίνη (600 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	<p>Abacavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87-0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85-0,94)</p> <p>Λαμβουδίνη ↔ C_{max} 0,93 (0,87-1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90-0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05-1,20)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01-1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10-1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17-1,36)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85-1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09-1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94-1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01-1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01-1,14)</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του abacavir/ λαμβουδίνης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
ΑΝΤΙΪΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ ΤΟΥ HIV		
Atazanavir ενισχυμένο με ritonavir (300 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^γ / sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00-1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25-1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58-1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78-2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89-2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08-2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88-1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02-1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08-1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18-1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21-1,36)</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του atazanavir (ενισχυμένου με ritonavir).</p> <p>Για το συνδυασμό του tenofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, βλ. παρακάτω.</p>
<p>Atazanavir ενισχυμένο με ritonavir (300 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)^γ/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως)^{γ, δ}</p> <p>Χορηγούμενο ταυτόχρονα^{στ}</p>	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99-1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18-1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45-1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79-0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89-1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27-1,64)</p> <p>Emtricitabine ↔ C_{max} 0,98 (0,94-1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97-1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96-1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37-1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29-1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38-1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54-1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74-2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91-2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88-1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02-1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12-1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25-1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34-1,49)</p>	<p>Όταν χορηγείται με tenofovir disoproxil fumarate χρησιμοποιούμενο σε συνδυασμό με atazanavir/ritonavir, το Harvoni αύξησε τη συγκέντρωση του tenofovir.</p> <p>Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat) δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με συχνή νεφρική παρακολούθηση, αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές λύσεις (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>Οι συγκεντρώσεις του atazanavir αυξάνονται επίσης, με κίνδυνο αύξησης των επιπέδων χολερυθρίνης/ίκτηρου. Αυτός ο κίνδυνος είναι ακόμη υψηλότερος εάν η ριμπαβιρίνη χρησιμοποιείται ως μέρος της θεραπείας για HCV.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Darunavir ενισχυμένο με ritonavir (800 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88-1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84-1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86-1,10)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34-1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28-1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29-1,51)</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του darunavir (ενισχυμένου με ritonavir).</p> <p>Για το συνδυασμό του tenofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, βλ. παρακάτω.</p>
Darunavir ενισχυμένο με ritonavir (800 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως)	<p>Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94-1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94-1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78-0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10-1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12-1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90-1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18-1,30)</p>	
<p>Darunavir ενισχυμένο με ritonavir (800 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)^{γ,δ}/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως)^{γ,δ}</p> <p>Χορηγούμενο ταυτόχρονα^{στ}</p>	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96-1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99-1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98-1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01-1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15-1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34-1,63)</p> <p>Emtricitabine ↔ C_{max} 1,02 (0,96-1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00-1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97-1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54-1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42-1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49-1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99-1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00-1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04-1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52-0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65-0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04-1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16-1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20-1,32)</p>	<p>Όταν χορηγείται με darunavir/ritonavir χρησιμοποιούμενο σε συνδυασμό με tenofovir disoproxil fumarate, το Harvoni αύξησε τη συγκέντρωση του tenofovir.</p> <p>Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat) δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με συχνή νεφρική παρακολούθηση, αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές λύσεις (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Lopinavir ενισχυμένο με ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Όταν χορηγείται με lopinavir/ritonavir χρησιμοποιούμενο σε συνδυασμό με tenofovir disoproxil fumarate, το Harvoni αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση του tenofovir.</p> <p>Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat) δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με συχνή νεφρική παρακολούθηση, αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές λύσεις (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
Tipranavir ενισχυμένο με ritonavir	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	<p>Η συγχορήγηση του Harvoni με tipranavir (ενισχυμένο με ritonavir) αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ledipasvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Harvoni. Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.</p>
ΑΝΤΙΪΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΡΑΣΗΣ		
Raltegravir (400 mg δύο φορές ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	<p>Raltegravir ↓ C_{max} 0,82 (0,66-1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70-1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90-1,46)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 0,92 (0,85-1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84-1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81-0,98)</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του raltegravir.</p>
Raltegravir (400 mg δύο φορές ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	<p>Raltegravir ↓ C_{max} 0,57 (0,44-0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59-0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81-1,12)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,87 (0,71-1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82-1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99-1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97-1,08)</p>	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με το Harvoni
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^γ	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir</p> <p><i>Παρατηρήθηκε:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82-0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95-1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23-1,49)</p> <p>Cobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18-1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49-1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47-5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51-1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64-1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76-2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14-1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21-1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22-1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41-1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47-1,59)</p>	<p>Όταν χορηγείται με elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate, το Harvoni αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση του tenofovir.</p> <p>Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat) δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με συχνή νεφρική παρακολούθηση, αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές λύσεις (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΟΤΑΝΩΝ		
Υπερικό	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	Το Harvoni αντενδείκνυται μαζί με το υπερικό (βλ. παράγραφο 4.3).
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Ροσουβαστατίνη ^ς	<p>↑ Ροσουβαστατίνη</p> <p>(Αναστολή των μεταφορέων φαρμάκων OATP και BCRP)</p>	<p>Η συγχρόνηση του Harvoni με ροσουβαστατίνη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης (αύξηση της AUC κατά αρκετές φορές), το οποίο συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης ραβδομυόλυσης. Η συγχρόνηση του Harvoni με ροσουβαστατίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Πραβαστατίνη ^ς	↑ Πραβαστατίνη	Η συγχορήγηση του Harvoni με πραβαστατίνη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της πραβαστατίνης, το οποίο συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Συνιστάται κλινική και βιοχημική παρακολούθηση σε αυτούς τους ασθενείς και μπορεί να απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).
Άλλες στατίνες	Αναμένεται: ↑ Στατίνες	Αλληλεπιδράσεις δεν μπορούν να αποκλειστούν με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Όταν συγχορηγούνται με το Harvoni, θα πρέπει να εξετάζεται μια μειωμένη δόση των στατινών και θα πρέπει να αναλαμβάνεται προσεκτική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών (βλ. παράγραφο 4.4).
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Μεθαδόνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Ledipasvir	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή της μεθαδόνης.
Μεθαδόνη (Θεραπεία συντήρησης μεθαδόνης [30 έως 130 mg/ημερησίως])/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	R-μεθαδόνη ↔ C _{max} 0,99 (0,85-1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85-1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77-1,14) S-μεθαδόνη ↔ 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)	
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη ^ς	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ Ledipasvir ↔ Κυκλοσπορίνη	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή της κυκλοσπορίνης κατά την έναρξη της συγχορήγησης. Στη συνέχεια, ενδέχεται να απαιτηθεί στενή παρακολούθηση και πιθανή αναπροσαρμογή της δόσης της Κυκλοσπορίνης.
Κυκλοσπορίνη (600 mg εφάπαξ δόση)/ sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^η	Κυκλοσπορίνη ↔ 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)	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχρόνηση με το Harvoni
Τακρόλιμους	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Ledipasvir	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του τακρόλιμους κατά την έναρξη της συγχρόνησης. Στη συνέχεια, ενδέχεται να απαιτηθεί στενή παρακολούθηση και πιθανή αναπροσαρμογή της δόσης τακρόλιμους.
Τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση)/ sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^η	Τακρόλιμους ↓ 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)	
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Νοργεσιμάτη/ αιθινυλοιστραδιόλη (νοργεσιμάτη 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ αιθινυλοιστραδιόλη 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Νοργελεστρομίνη ↔ C _{max} 1,02 (0,89-1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90-1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91-1,31) Νοργεστρέλη ↔ C _{max} 1,03 (0,87-1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82-1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81-1,23) Αιθινυλοιστραδιόλη ↑ C _{max} 1,40 (1,18-1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04-1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79-1,22)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης των από του στόματος αντισυλληπτικών.
Νοργεσιμάτη/ αιθινυλοιστραδιόλη (νοργεσιμάτη 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ αιθινυλοιστραδιόλη 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Νοργελεστρομίνη ↔ C _{max} 1,07 (0,94-1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92-1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89-1,28) Νοργεστρέλη ↔ C _{max} 1,18 (0,99-1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98-1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00-1,51) Αιθινυλοιστραδιόλη ↔ C _{max} 1,15 (0,97-1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94-1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80-1,23)	

α. Αναλογία μέσων (90% CI) των φαρμακοκινητικών παραμέτρων των φαρμάκων που συγχρονίζονται με ένα φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης μεμονωμένα ή σε συνδυασμό και με τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα της μελέτης. Καμία επίδραση = 1,00.

β. Όλες οι μελέτες αλληλεπιδράσεων πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές.

γ. Χορηγούμενο ως Harvoni.

δ. Όρια έλλειψης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων 70-143%.

ε. Αυτά είναι φάρμακα εντός κατηγορίας όπου μπορούν να προβλεφθούν παρόμοιες αλληλεπιδράσεις.

στ. Η χορήγηση με χρονική καθυστέρηση (με απόσταση 12 ωρών) του atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate και Harvoni παρείχε παρόμοια αποτελέσματα.

ζ. Αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε υπό την παρουσία ακόμα δύο αντιικών παραγόντων άμεσης δράσης.

η. Όριο βιοϊσοδυναμίας/ισοδυναμίας 80-125%.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Όταν το Harvoni χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, απαιτείται εξαιρετική προσοχή προκειμένου να αποφευχθεί η κύηση σε γυναίκες ασθενείς και σε γυναίκες συντρόφους ανδρών ασθενών. Σημαντικές τερατογόνες και/ή εμβρυοκτόνες επιδράσεις έχουν καταδειχθεί σε όλα τα είδη ζώων που εκτέθηκαν στη ριμπαβιρίνη. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μορφή αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για μια χρονική περίοδο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, σύμφωνα με τις συστάσεις στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για πρόσθετες πληροφορίες.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση του ledipasvir, του sofosbuvir ή του Harvoni στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη με το ledipasvir ή το sofosbuvir σε αρουραίους και κουνέλια. Ωστόσο, δεν κατέστη δυνατό να εκτιμηθούν πλήρως τα όρια έκθεσης που επετεύχθησαν για το sofosbuvir στον αρουαίο σε σχέση με την αντίστοιχη έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Harvoni κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ledipasvir ή το sofosbuvir και οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του ledipasvir και των μεταβολιτών του sofosbuvir στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, το Harvoni δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τους ανθρώπους για την επίδραση του Harvoni στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τοξικότητα του ledipasvir ή του sofosbuvir στη γονιμότητα.

Εάν η ριμπαβιρίνη συγχρησιμοποιείται με το Harvoni, ισχύουν οι αντενδείξεις όσον αφορά τη χρήση της ριμπαβιρίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού (βλ. επίσης την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Harvoni (χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη) δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς ότι η κόπωση ήταν πιο συχνή σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας στους ενήλικες

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του Harvoni βασίστηκε κυρίως σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές μελέτες Φάσης 3 χωρίς ομάδα ελέγχου, στις οποίες 1.952 ασθενείς έλαβαν το Harvoni για 8, 12 ή 24 εβδομάδες (συμπεριλαμβανομένων 872 ασθενών, οι οποίοι έλαβαν Harvoni σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

Η αναλογία των ασθενών που διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 0%, < 1% και 1% για ασθενείς που έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir για 8, 12 και 24 εβδομάδες, αντίστοιχα και < 1%, 0% και 2% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 8, 12 και 24 εβδομάδες, αντίστοιχα.

Στις κλινικές μελέτες, κόπωση και κεφαλαλγία ήταν πιο συχνές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Όταν το ledipasvir/sofosbuvir μελετήθηκε με τη ριμπαβιρίνη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου με τη θεραπεία συνδυασμού με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη ήταν συμβατές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ριμπαβιρίνης, χωρίς αύξηση της συχνότητας ή της σοβαρότητας των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν αναγνωριστεί με το Harvoni (Πίνακας 7). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναγνωρίστηκαν με το Harvoni

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές	εξάνθημα
Μη γνωστή	αγγειοοίδημα
<i>Γενικές διαταραχές:</i>	
Πολύ συχνές	κόπωση

Ενήλικες με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος ή μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Το προφίλ ασφάλειας του ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη για 12 ή 24 εβδομάδες σε ενήλικες με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και/ή εκείνους που βρίσκονται μετά από μεταμόσχευση ήπατος αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες ανοικτής επισήμανσης (SOLAR-1 και SOLAR-2). Δεν ανιχνεύθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μεταξύ ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή εκείνων που βρίσκονταν μετά από μεταμόσχευση ήπατος και οι οποίοι λάμβαναν ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη. Αν και ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, παρουσιάστηκαν πιο συχνά σε αυτήν τη μελέτη σε σύγκριση με μελέτες που απέκλεισαν μη αντιρροπούμενους ασθενείς και/ή ασθενείς που βρίσκονταν μετά από μεταμόσχευση ήπατος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν εκείνες που αναμένονται ως κλινικά επακόλουθα της προχωρημένης ηπατικής νόσου και/ή της μεταμόσχευσης ή ήταν συμβατές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ριμπαβιρίνης (βλ. παράγραφο 5.1 για λεπτομέρειες αυτής της μελέτης).

Μειώσεις της αιμοσφαιρίνης έως < 10 g/dl και < 8,5 g/dl κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσιάστηκαν στο 39% και 13% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη, αντίστοιχα. Η ριμπαβιρίνη διακόπηκε στο 15% των ασθενών.

7% των ληπτών μεταμόσχευσης ήπατος είχαν τροποποίηση των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων τους.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το σχήμα ledipasvir/sofosbuvir χορηγήθηκε για 12 εβδομάδες σε 18 ασθενείς με CHC γονότυπου 1 και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε μία μελέτη ανοικτής επισήμανσης (Μελέτη 0154). Σε αυτό το περιορισμένο σύνολο κλινικών δεδομένων για την ασφάλεια, το ποσοστό ανεπιθύμητων συμβάντων και θανάτων δεν ήταν εμφανώς αυξημένο σε σχέση με το αναμενόμενο σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η ασφάλεια του Harvoni αξιολογήθηκε σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη 12 εβδομάδων όπου συμμετείχαν 95 ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση (Μελέτη 4063). Σε αυτό το περιβάλλον, η έκθεση του μεταβολίτη του sofosbuvir GS-331007 αυξάνεται κατά 20 φορές, υπερβαίνοντας τα επίπεδα, στα οποία έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε προκλινικές δοκιμές. Σε αυτό το περιορισμένο σύνολο κλινικών δεδομένων για την ασφάλεια, το ποσοστό ανεπιθύμητων συμβάντων και θανάτων δεν ήταν εμφανώς αυξημένο σε σχέση με το αναμενόμενο σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Harvoni σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω βασίζονται σε δεδομένα από κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης Φάσης 2 (μελέτη 1116), στην οποία εντάχθηκαν 226 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir για 12 ή 24 εβδομάδες ή ledipasvir/sofosbuvir συν ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του ledipasvir/sofosbuvir σε ενήλικες (βλέπε Πίνακα 7).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακές αρρυθμίες

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν το Harvoni χορηγείται με αμιοδαρόνη ή/και με άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Δερματικές διαταραχές

Μη γνωστή συχνότητα: σύνδρομο Stevens-Johnson

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι υψηλότερες τεκμηριωμένες δόσεις του ledipasvir και sofosbuvir ήταν 120 mg δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες και μία εφάπαξ δόση 1.200 mg, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες με υγιείς εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα συγκεκριμένα επίπεδα δόσης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε συχνότητα και σοβαρότητα με εκείνες που αναφέρθηκαν στις ομάδες θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Οι επιδράσεις υψηλότερων δόσεων είναι μη γνωστές.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με το Harvoni. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία τοξικότητας. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Harvoni συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική απομάκρυνση του ledipasvir καθώς το ledipasvir συνδέεται σε υψηλό βαθμό στην πρωτεΐνη πλάσματος. Η αιμοδιύλιση μπορεί να απομακρύνει αποτελεσματικά τον επικρατέστερο κυκλοφορούντα μεταβολίτη του sofosbuvir, GS-331007, με ποσοστό εξαγωγής 53%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άμεσης δράσης αντιικά, κωδικός ATC: J05AP51

Μηχανισμός δράσης

Το ledipasvir είναι ένας αναστολέας του HCV που στοχεύει την πρωτεΐνη HCV NS5A, η οποία είναι απαραίτητη τόσο για την αντιγραφή του RNA όσο και για τη συγκρότηση βιρίων του HCV. Η βιοχημική επιβεβαίωση της αναστολής της NS5A από το ledipasvir δεν είναι επί του παρόντος δυνατή, καθώς η NS5A δεν έχει ενζυματική λειτουργία. *In vitro* μελέτες επιλογής αντοχής και διασταυρούμενης αντοχής υποδεικνύουν ότι το ledipasvir στοχεύει την NS5A ως τρόπο δράσης του.

Το sofosbuvir είναι ένας παν-γονοτυπικός αναστολέας της HCV NS5B RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης, η οποία είναι απαραίτητη για την ιική αντιγραφή. Το sofosbuvir είναι ένα νουκλεοτιδικό προφάρμακο που υπόκειται σε ενδοκυτταρικό μεταβολισμό για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό ανάλογο ουριδίνης (GS-461203), το οποίο μπορεί να ενσωματωθεί στο HCV RNA από την NS5B πολυμεράση και λειτουργεί ως τερματιστής αλύσου. Το GS-461203 (ο ενεργός μεταβολίτης του sofosbuvir) δεν είναι ούτε αναστολέας των πολυμερασών του ανθρώπινου DNA και RNA ούτε αναστολέας της πολυμεράσης του μιτοχονδριακού RNA.

Αντιική δράση

Οι τιμές EC₅₀ του ledipasvir και του sofosbuvir έναντι των πλήρους μήκους ή χμιαϊκών ρεπλικονίων που κωδικοποιούν αλληλουχίες NS5A και NS5B από κλινικά απομονώματα περιγράφονται στον Πίνακα 8. Η παρουσία 40% ανθρώπινου ορού δεν είχε καμία επίδραση στην αντι-HCV δράση του sofosbuvir αλλά μείωσε την αντι-HCV δράση του ledipasvir κατά 12 φορές έναντι των ρεπλικονίων HCV γονότυπου 1a.

Πίνακας 8: Δράση του ledipasvir και του sofosbuvir έναντι χμιαϊκών ρεπλικονίων

Γονότυπος ρεπλικονίων	Δράση του ledipasvir (EC ₅₀ , nM)		Δράση του sofosbuvir (EC ₅₀ , nM)	
	Σταθερά ρεπλικόνια	Παροδικά ρεπλικόνια NS5A Διάμεση (εύρος) ^a	Σταθερά ρεπλικόνια	Παροδικά ρεπλικόνια NS5B Διάμεση (εύρος) ^a
Γονότυπος 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Γονότυπος 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Γονότυπος 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Γονότυπος 2b	16-530 ^β	-	15 ^β	-
Γονότυπος 3a	168	-	50	81 (24-181)
Γονότυπος 4a	0,39	-	40	-
Γονότυπος 4d	0,60	-	-	-
Γονότυπος 5a	0,15 ^β	-	15 ^β	-
Γονότυπος 6a	1,1 ^β	-	14 ^β	-
Γονότυπος 6c	264 ^β	-	-	-

- α. Παροδικά ρεπλικόνια που φέρουν NS5A ή NS5B από απομονώματα ασθενούς.
β. Τα χιμαιρικά ρεπλικόνια που φέρουν γονίδια NS5A από το γονότυπο 2b, 5a, 6a και 6e χρησιμοποιήθηκαν για τις δοκιμές του ledipasvir ενώ τα χιμαιρικά ρεπλικόνια που φέρουν γονίδια NS5B από το γονότυπο 2b, 5a ή 6a χρησιμοποιήθηκαν για τις δοκιμές του sofosbuvir.

Αντοχή

Σε καλλιέργεια κυττάρων

Ρεπλικόνια HCV με μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων για το γονότυπο 1a και 1b. Μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir συσχετίστηκε με την κύρια υποκατάσταση Y93H της NS5A τόσο στο γονότυπο 1a όσο και στον 1b. Επιπλέον, μια υποκατάσταση Q30E αναπτύχθηκε στα ρεπλικόνια γονότυπου 1a. Η κατευθυνόμενη -ως προς τη θέση- μεταλλαξίγνεση των NS5A RAVs κατέδειξε ότι οι υποκαταστάσεις που επιφέρουν μεταβολή > 100 και ≤ 1.000 φορές στην ευαισθησία στο ledipasvir είναι οι Q30H/R, L31I/M/V, P32L και Y93T στο γονότυπο 1a και οι P58D και Y93S στο γονότυπο 1b, ενώ οι υποκαταστάσεις που επιφέρουν μεταβολή > 1.000 φορές είναι οι M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S στο γονότυπο 1a και οι A92K και Y93H στο γονότυπο 1b.

Ρεπλικόνια HCV με μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων για πολλαπλούς γονότυπους συμπεριλαμβανομένων των 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a και 6a. Μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir συσχετίστηκε με την κύρια υποκατάσταση S282T της NS5B σε όλους τους γονότυπους ρεπλικονίων που εξετάστηκαν. Η κατευθυνόμενη -ως προς τη θέση- μεταλλαξίγνεση της υποκατάστασης S282T στα ρεπλικόνια 8 γονότυπων επέφερε κατά 2 έως 18 φορές μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir και μείωσε την ικανότητα ιικής αντιγραφής κατά 89% έως 99% σε σύγκριση με τον αντίστοιχο μη μεταλλαγμένο τύπο.

Σε κλινικές μελέτες – Ενήλικες-Γονότυπος 1

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών που έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir σε μελέτες Φάσης 3 (ION-3, ION-1 και ION-2), 37 ασθενείς (29 με γονότυπο 1a και 8 με γονότυπο 1b) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω ιολογικής αποτυχίας ή πρόωμης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης και τα οποία είχαν HCV RNA > 1.000 IU/ml. Δεδομένα βαθιάς αλληλούχισης (οριακή τιμή προσδιορισμού 1%) NS5A και NS5B μετά την έναρξη ήταν διαθέσιμα για 37/37 και 36/37 ασθενείς, αντίστοιχα.

Παραλλαγές της NS5A συσχετιζόμενες με την αντοχή (RAVs) παρατηρήθηκαν σε απομονώματα μετά την έναρξη από 29/37 ασθενείς (22/29 γονότυπου 1a και 7/8 γονότυπου 1b) που δεν πέτυχαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (*sustained virologic response*, SVR). Από τους 29 ασθενείς με γονότυπο 1a οι οποίοι πληρούσαν τις προϋποθέσεις για έλεγχο αντοχής, 22/29 (76%) ασθενείς είχαν μία ή περισσότερες NS5A RAVs στις θέσεις K24, M28, Q30, L31, S38 και Y93 κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας, ενώ στους υπόλοιπους 7/29 ασθενείς δεν ανιχνεύθηκαν NS5A RAVs κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας. Οι πιο συχνές παραλλαγές ήταν οι Q30R, Y93H και L31M. Από τους 8 ασθενείς με γονότυπο 1b οι οποίοι πληρούσαν τις προϋποθέσεις για έλεγχο αντοχής, 7/8 (88%) είχαν μία ή περισσότερες NS5A RAVs στις θέσεις L31 και Y93 κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας, ενώ 1/8 ασθενείς δεν είχαν NS5A RAVs κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας. Η πιο συχνή παραλλαγή ήταν η Y93H. Μεταξύ των 8 ασθενών οι οποίοι δεν είχαν NS5A RAVs κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας, 7 ασθενείς έλαβαν 8 εβδομάδες θεραπείας (n = 3 με ledipasvir/sofosbuvir, n = 4 με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη) και 1 ασθενής έλαβε ledipasvir/sofosbuvir για 12 εβδομάδες. Στις φαινοτυπικές αναλύσεις, απομονώματα μετά την έναρξη από ασθενείς που είχαν NS5A RAVs κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας κατέδειξαν κατά 20 έως τουλάχιστον 243 φορές (η υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε) μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir. Η κατευθυνόμενη -ως προς τη θέση- μεταλλαξίγνεση της υποκατάστασης Y93H τόσο στο γονότυπο 1a όσο και στον 1b καθώς και η υποκατάσταση Q30R και L31M στο γονότυπο 1a επέφεραν υψηλά επίπεδα μειωμένης ευαισθησίας στο ledipasvir (μεταβολή στις τιμές EC₅₀ που κυμάνθηκε από 544 φορές έως 1.677 φορές).

Ανάμεσα σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο είτε πριν ή μετά τη μεταμόσχευση (μελέτες SOLAR-1 και SOLAR-2), η υποτροπή συσχετίστηκε με την ανίχνευση ενός ή περισσότερων από τα NS5A RAVs: K24R, M28T,

Q30R/H/K, L31V, H58D και Y93H/C σε 12/14 ασθενείς γονότυπου 1a και L31M, Y93H/N σε 6/6 ασθενείς γονότυπου 1b.

Μια NS5B υποκατάσταση E237G ανιχνεύθηκε σε 3 ασθενείς (1 γονότυπου 1b και 2 γονότυπου 1a) σε μελέτες Φάσης 3 (ION-3, ION-1 και ION-2) και σε 3 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a στις μελέτες SOLAR-1 και SOLAR -2 τη στιγμή της υποτροπής. Η υποκατάσταση E237G έδειξε μια κατά 1,3-φορές μείωση στην ευαισθησία στο sofosbuvir στον προσδιορισμό ρεπλικονίων στον γονότυπο 1a. Η κλινική σημασία αυτής της υποκατάστασης είναι προς το παρόν άγνωστη.

Η συσχετιζόμενη με την ανοχή στο sofosbuvir υποκατάσταση S282T στην NS5B δεν ανιχνεύθηκε σε κανένα απομόνωμα ιολογικής αποτυχίας από τις μελέτες Φάσης 3. Ωστόσο, η υποκατάσταση NS5B S282T σε συνδυασμό με τις υποκαταστάσεις L31M, Y93H και Q30L της NS5A ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας με το ledipasvir/sofosbuvir από μια μελέτη Φάσης 2 (LONESTAR). Αυτός ο ασθενής ακολούθως υποβλήθηκε σε επαναληπτική θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες και πέτυχε SVR μετά την επαναληπτική θεραπεία.

Στη μελέτη SIRIUS (βλ. «Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια», παρακάτω) 5 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. NS5A RAVs παρατηρήθηκαν κατά την υποτροπή σε 5/5 ασθενείς (για γονότυπο 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] και Q30R [n = 1], για γονότυπο 1b: Y93H [n = 3]).

Σε κλινικές μελέτες – Ενήλικες-Γονότυπος 2, 3, 4, 5 και 6

NS5A RAVs: Κανένας ασθενής με λοίμωξη γονότυπου 2 δεν παρουσίασε υποτροπή στην κλινική μελέτη και ως εκ τούτου δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με NS5A RAVs κατά τον χρόνο της αποτυχίας.

Σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 που παρουσίασαν ιολογική αποτυχία, η ανάπτυξη NS5A RAVs (συμπεριλαμβανομένου του εμπλουτισμού των RAVs που ήταν παρούσες κατά την έναρξη) τυπικά δεν ανιχνεύθηκε κατά τον χρόνο της αποτυχίας (n = 17).

Στη λοίμωξη γονότυπου 4, 5 και 6, αξιολογήθηκαν μόνο μικροί αριθμοί ασθενών (συνολικά 5 ασθενείς με αποτυχία). Η υποκατάσταση Y93C της NS5A εμφανίστηκε στον HCV από 1 ασθενή (γονότυπος 4), ενώ NS5A RAVs που ήταν παρούσες κατά την έναρξη παρατηρήθηκαν κατά τον χρόνο της αποτυχίας σε όλους τους ασθενείς. Στη μελέτη SOLAR-2, ένας ασθενής με γονότυπο 4d ανέπτυξε υποκατάσταση NS5B E237G τη στιγμή της υποτροπής. Η κλινική σημασία αυτής της υποκατάστασης είναι προς το παρόν άγνωστη.

NS5B RAVs: Η υποκατάσταση S282T της NS5B εμφανίστηκε στον HCV από 1/17 αποτυχίες γονότυπου 3, και στον HCV από 1/3, 1/1 και 1/1 αποτυχίες γονότυπου 4, 5 και 6, αντίστοιχα.

Επίδραση των παραλλαγών του HCV συσχετιζόμενων με την ανοχή κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας

Ενήλικες-Γονότυπος 1

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ προϋπαρχουσών NS5A RAVs κατά την έναρξη και της έκβασης της θεραπείας. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Φάσης 3, 16% των ασθενών είχαν NS5A RAVs κατά την έναρξη που αναγνωρίστηκαν μέσω αλληλούχισης πληθυσμού ή βαθιάς αλληλούχισης ανεξαρτήτως υποτύπου. Οι NS5A RAVs κατά την έναρξη ήταν δυσανάλογα υψηλές σε ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν υποτροπή στις μελέτες Φάσης 3 (βλ. «Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια»).

Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir (χωρίς ριμπαβιρίνη) σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (σκέλος 1 της μελέτης ION-2) 4/4 ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη που επέφεραν μεταβολή του ledipasvir \leq 100 φορές πέτυχαν SVR. Για το ίδιο σκέλος θεραπείας, ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη που επέφεραν μεταβολή > 100 φορές,

υποτροπή παρουσιάστηκε σε 4/13 (31%), σε σύγκριση με 3/95 (3%) σε εκείνους χωρίς οποιεσδήποτε RAVs ή RAVs κατά την έναρξη που να επέφεραν μεταβολή ≤ 100 φορές.

Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με αντιροπούμενη κίρρωση που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (SIRIUS, n = 77), 8/8 ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη που επέφεραν > 100 φορές μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir πέτυχαν SVR12.

Ανάμεσα στους ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση με αντιροπούμενη ηπατική νόσο (μελέτες SOLAR-1 και SOLAR-2), δεν έλαβε χώρα υποτροπή σε ασθενείς με έναρξη NS5A RAVs (n = 23) μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη. Ανάμεσα στους ασθενείς με μη αντιροπούμενη ηπατική νόσο (πριν και μετά τη μεταμόσχευση) 4/16 (25%) ασθενείς με NS5A RAVs που παρουσιάζουν > 100-φορές αντοχή παρουσίασαν υποτροπή μετά από 12 εβδομάδες με ledipasvir/ sofosbuvir + ριμπαβιρίνη σε σύγκριση με 7/120 (6 %) σε εκείνους χωρίς έναρξη NS5A RAVs ή RAVs που παρουσιάζουν πολλαπλή μεταβολή ≤ 100 .

Η ομάδα των NS5A RAVs που επέφεραν > 100 φορές μεταβολή και παρατηρήθηκε στους ασθενείς περιλάμβανε τις ακόλουθες υποκαταστάσεις στο γονότυπο 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) ή στο γονότυπο 1b (Y93H). Η αναλογία τέτοιων NS5A RAVs κατά την έναρξη που παρατηρήθηκαν μέσω βαθιάς αλληλούχισης κυμάνθηκε από πολύ χαμηλή (οριακή τιμή για τον προσδιορισμό = 1%) έως υψηλή (κύριο μέρος του πληθυσμού πλάσματος).

Η συσχετιζόμενη με την αντοχή στο sofosbuvir υποκατάσταση S282T δεν ανιχνεύθηκε στην αλληλουχία NS5B κατά την έναρξη σε κανέναν ασθενή στις μελέτες Φάσης 3 μέσω αλληλούχισης πληθυσμού ή βαθιάς αλληλούχισης. SVR επετεύχθη και στους 24 ασθενείς (n = 20 με L159F+C316N, n = 1 με L159F και n = 3 με N142T) οι οποίοι είχαν παραλλαγές κατά την έναρξη συσχετιζόμενες με αντοχή στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς NS5B.

Ενήλικες-Γονότυπος 2, 3, 4, 5 και 6

Λόγω του περιορισμένου μεγέθους των μελετών, οι συνέπειες των NS5A RAVs κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας για ασθενείς με CHC γονότυπου 2, 3, 4, 5 ή 6 δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις εκβάσεις από την παρουσία ή την απουσία NS5A RAVs κατά την έναρξη.

Παιδιά

Η παρουσία NS5A ή/και NS5B RAVs προ της θεραπείας δεν επηρέασε την έκβαση της θεραπείας, καθώς όλα τα άτομα με RAVs προ της θεραπείας πέτυχαν SVR12 και SVR24. Ένα άτομο 8 ετών με HCV λοίμωξη γονότυπου 1a που δεν κατάφερε να πετύχει SVR12, δεν είχε RAV του νουκλεοσιδικού αναστολέα NS5A ή NS5B κατά την έναρξη και είχε εμφανιζόμενο RAV NS5A Y93H κατά την υποτροπή.

Διασταυρούμενη αντοχή

Το ledipasvir ήταν πλήρως δραστικό έναντι της συσχετιζόμενης με την αντοχή στο sofosbuvir υποκατάστασης S282T στην NS5B ενώ όλες οι συσχετιζόμενες με την αντοχή στο ledipasvir υποκαταστάσεις στην NS5A ήταν πλήρως ευαίσθητες στο sofosbuvir. Τόσο το sofosbuvir όσο και το ledipasvir ήταν πλήρως δραστικά έναντι υποκαταστάσεων που συσχετίζονται με αντοχή σε άλλα άμεσης δράσης αντιικά με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, όπως μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς NS5B και οι αναστολείς πρωτεάσης NS3. Υποκαταστάσεις NS5A που επιφέρουν αντοχή στο ledipasvir μπορεί να μειώσουν την αντιική δράση άλλων αναστολέων NS5A.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] αξιολογήθηκε σε τρεις μελέτες Φάσης 3 ανοικτής επισημάνσης με δεδομένα διαθέσιμα για ένα σύνολο 1.950 ασθενών με CHC γονότυπου 1. Οι τρεις μελέτες Φάσης 3 περιλάμβαναν μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μη

κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (ION-3), μία μελέτη σε κίρρωτικούς και μη κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (ION-1) και μία μελέτη σε κίρρωτικούς και μη κίρρωτικούς ασθενείς που απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με αγωγή με βάση ιντερφερόνη, συμπεριλαμβανομένων αγωγών που περιείχαν έναν αναστολέα πρωτεάσης του HCV (ION-2). Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες είχαν αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Και οι τρεις μελέτες Φάσης 3 αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη.

Η διάρκεια της θεραπείας ήταν σταθερή σε κάθε μελέτη. Οι τιμές HCV RNA στον ορό μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με χρήση της δοκιμασίας COBAS TaqMan HCV (έκδοση 2.0), για χρήση με το «High Pure System». Ο προσδιορισμός είχε χαμηλότερο όριο ποσοτικοποίησης (*lower limit of quantification*, LLOQ) 25 IU/ml. SVR ήταν το κύριο τελικό σημείο για τον καθορισμό του ποσοστού ίασης του HCV, η οποία ορίστηκε ως HCV RNA χαμηλότερο από LLOQ στις 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες χωρίς κίρρωση – ION-3 (μελέτη 0108) – Γονότυπος 1

Η μελέτη ION-3 αξιολόγησε 8 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη και 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir σε πρωτοθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς με CHC γονότυπου 1. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 σε μία από τις τρεις ομάδες θεραπείας και διαστρωματώθηκαν με βάση το γονότυπο HCV (1a έναντι 1b).

Πίνακας 9: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ION-3

Διαμόρφωση ασθενών	LDV/SOF 8 εβδομάδες (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 εβδομάδες (n = 216)	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 216)	ΣΥΝΟΛΟ (n = 647)
Ηλικία (έτη): διάμεση (εύρος)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Ανδρικό φύλο	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Φυλή: Μαύροι/ Αφροαμερικανοί	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Λευκοί	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Γονότυπος 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^α
IL28CC γονότυπος	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Καθοριζόμενη μέσω FibroTest βαθμολογία Metavir^β</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)
Μη ερμηνεύσιμο	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

α. Ένας ασθενής στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF 8 εβδομάδων δεν είχε επιβεβαιωμένο υπότυπο γονότυπου 1.

β. Μη ελλείποντα αποτελέσματα FibroTest χαρτογραφήθηκαν στις βαθμολογίες Metavir σύμφωνα με: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Πίνακας 10: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη ION-3

	LDV/SOF 8 εβδομάδες (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 εβδομάδες (n = 216)	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>			
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/215	0/216	0/216
Υποτροπή ^α	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Άλλο ^β	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Γονότυπος</i>			
Γονότυπος 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Γονότυπος 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

- α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.
- β. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

Η θεραπεία 8 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir χωρίς ριμπαβιρίνη ήταν μη κατώτερη ως προς τη θεραπεία 8 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη (διαφορά θεραπείας: 0,9%, 95%, διάστημα εμπιστοσύνης: -3,9% έως 5,7%) και τη θεραπεία 12 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir (διαφορά θεραπείας: -2,3%, 97,5%, διάστημα εμπιστοσύνης: -7,2% έως 3,6%). Μεταξύ ασθενών με HCV RNA κατά την έναρξη < 6 εκατομμύρια IU/ml, το SVR ήταν 97% (119/123) με θεραπεία 8 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir και 96% (126/131) με θεραπεία 12 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir.

Πίνακας 11: Ποσοστά υποτροπής κατά τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ION-3, πληθυσμός ιολογικής αποτυχίας*

	LDV/SOF 8 εβδομάδες (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 εβδομάδες (n = 210)	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 211)
<i>Φύλο</i>			
Ανδρικό	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Γυναικείο	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>IL28 γονότυπος</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Μη CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>HCV RNA κατά την έναρξη^α</i>			
HCV RNA < 6 εκατομμύρια IU/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥ 6 εκατομμύρια IU/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Οι ασθενείς που χάθηκαν από την παρακολούθηση ή που απέσυραν τη συγκατάθεσή τους αποκλείστηκαν.

α. Οι τιμές HCV RNA καθορίστηκαν με χρήση του προσδιορισμού TaqMan της Roche. Η τιμή HCV RNA ενός ασθενούς μπορεί να διαφέρει από επίσκεψη σε επίσκεψη.

Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες με ή χωρίς κίρρωση – ION-1 (μελέτη 0102) – Γονότυπος 1

Η ION-1 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης η οποία αξιολόγησε 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη σε 865 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με CHC γονότυπου 1 συμπεριλαμβανομένων εκείνων με κίρρωση (τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1:1). Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης και το γονότυπο HCV (1a έναντι 1b).

Πίνακας 12: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ION-1

Διαμόρφωση ασθενών	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 εβδομάδες (n = 217)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 εβδομάδες (n = 217)	ΣΥΝΟΛΟ (n = 865)
Ηλικία (έτη): διάμεση (εύρος)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Ανδρικό φύλο	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Φυλή: Μαύροι/ Αφροαμερικανοί	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Λευκοί	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Γονότυπος 1a ^α	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC γονότυπος	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Καθοριζόμενη μέσω FibroTest βαθμολογία Metavir^β</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)
Μη ερμηνεύσιμο	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

- α. Δύο ασθενείς στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF 12 εβδομάδων, ένας ασθενής στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδων, δύο ασθενείς στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF 24 εβδομάδων και δύο ασθενείς στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδων δεν είχαν επιβεβαιωμένο υπότυπο γονότυπου 1.
- β. Μη ελλείποντα αποτελέσματα FibroTest χαρτογραφήθηκαν στις βαθμολογίες Metavir σύμφωνα με: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Πίνακας 13: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη ION-1

	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 217)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>				
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/213 ^α	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Υποτροπή ^β	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Άλλο ^γ	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Ποσοστά SVR για επιλεγμένες υποομάδες</i>				
<i>Γονότυπος</i>				
Γονότυπος 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Γονότυπος 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Κίρρωση^δ</i>				
Όχι	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Ναι	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

- α. Ένας ασθενής αποκλείστηκε από το σκέλος θεραπείας LDV/SOF 12 εβδομάδων και ένας ασθενής αποκλείστηκε από το σκέλος θεραπείας LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδων καθώς και οι δύο ασθενείς είχαν λοίμωξη με CHC γονότυπου 4.
- β. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.
- γ. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).
- δ. Ασθενείς με ελλείπουσα κατάσταση κίρρωσης αποκλείστηκαν από την ανάλυση υποομάδων.

Ενήλικες που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ή χωρίς κίρρωση – ION-2 (μελέτη 0109) – Γονότυπος 1

Η ION-2 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης η οποία αξιολόγησε 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1:1) σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 με ή χωρίς κίρρωση οι οποίοι απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με αγωγή με βάση ιντερφερόνη, συμπεριλαμβανομένων αγωγών που περιείχαν έναν αναστολέα πρωτεάσης του HCV. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης, το γονότυπο HCV (1a έναντι 1b) και την ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία για HCV (υποτροπή/ιολογική διαφυγή έναντι μη ανταπόκρισης).

Πίνακας 14: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ION-2

Διαμόρφωση ασθενών	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 εβδομάδες (n = 111)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 εβδομάδες (n = 111)	ΣΥΝΟΛΟ (n = 440)
Ηλικία (έτη): διάμεση (εύρος)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Ανδρικό φύλο	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Φυλή: Μαύροι/ Αφροαμερικά νοί	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Λευκοί	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Γονότυπος 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Προηγούμενη θεραπεία για HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^α

Διαμόρφωση ασθενών	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 εβδομάδες (n = 111)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 εβδομάδες (n = 111)	ΣΥΝΟΛΟ (n = 440)
Αναστολέας πρωτεάσης του HCV + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^α
IL28CC γονότυπος	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Καθοριζόμενη μέσω FibroTest βαθμολογία Metavir^β</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)
Μη ερμηνεύσιμο	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

α. Ένας ασθενής στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF 24 εβδομάδων και ένας ασθενής στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδων είχαν προηγούμενος αποτύχει σε θεραπεία με αγωγή βασισμένη σε μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη.

β. Μη ελλείποντα αποτελέσματα FibroTest χαρτογραφήθηκαν στις βαθμολογίες Metavir σύμφωνα με: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Πίνακας 15: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη ION-2

	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 111)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>				
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Υποτροπή ^α	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Άλλο ^β	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Ποσοστά SVR για επιλεγμένες υποομάδες</i>				
<i>Γονότυπος</i>				
Γονότυπος 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Γονότυπος 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Κίρρωση</i>				
Όχι	95% (83/87)	100% (88/88) ^γ	99% (85/86) ^γ	99% (88/89)
Ναι ^δ	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Προηγούμενη θεραπεία για HCV</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Αναστολέας πρωτεάσης του HCV + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

γ. Ασθενείς με ελλείπουσα κατάσταση κίρρωσης αποκλείστηκαν από την ανάλυση υποομάδων.

δ. Βαθμολογία Metavir = 4 ή βαθμολογία Ishak ≥ 5 μέσω βιοψίας ήπατος ή βαθμολογία FibroTest > 0,75 και (APRI) > 2.

Ο Πίνακας 16 παρουσιάζει τα ποσοστά υποτροπής με τις αγωγές 12 εβδομάδων (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) για επιλεγμένες υποομάδες (βλ. επίσης την προηγούμενη παράγραφο «Επίδραση των παραλλαγών του HCV συσχετιζόμενων με την αντοχή κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας»). Σε μη κίρρωτικούς ασθενείς, υποτροπές συνέβησαν μόνο υπό την παρουσία NS5A RAVs κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir χωρίς ριμπαβιρίνη. Σε κίρρωτικούς ασθενείς, υποτροπές συνέβησαν και με τις δύο αγωγές και υπό την απουσία και παρουσία NS5A RAVs κατά την έναρξη.

Πίνακας 16: Ποσοστά υποτροπής για επιλεγμένες υποομάδες στη μελέτη ION-2

	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 111)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 111)
Αριθμός ασθενών με ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας	108	111	109	110
<i>Κίρρωση</i>				
Όχι	5% (4/86) ^α	0% (0/88) ^β	0% (0/86) ^β	0% (0/88)
Ναι	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Παρουσία σχετιζόμενων με την αντοχή υποκαταστάσεων NS5A κατά την έναρξη^γ</i>				
Όχι	3% (3/91) ^δ	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^{στ}
Ναι	24% (4/17) ^ε	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

α. Αυτοί οι 4 μη κίρρωτικοί ασθενείς με υποτροπή είχαν όλοι πολυμορφισμούς NS5A σχετιζόμενους με την αντοχή κατά την έναρξη.

β. Ασθενείς με ελλείπουσα κατάσταση κίρρωσης αποκλείστηκαν από την ανάλυση υποομάδων.

γ. Η ανάλυση (μέσω βαθιάς αλληλούχισης) συμπεριέλαβε πολυμορφισμούς NS5A σχετιζόμενους με την αντοχή οι οποίοι επέφεραν > 2,5 φορές μεταβολή στην EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T και Y93C/F/H/N/S για HCV λοίμωξη γονότυπου 1a και L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K και Y93C/H/N/S για γονότυπου 1b).

δ. 3/3 από αυτούς τους ασθενείς είχαν κίρρωση.

ε. 0/4 από αυτούς τους ασθενείς είχαν κίρρωση.

στ. Ένας ασθενής που πέτυχε ικό φορτίο < LLOQ στο τέλος της θεραπείας είχε ελλείποντα δεδομένα NS5A κατά την έναρξη και αποκλείστηκε από την ανάλυση.

Ενήλικες που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με κίρρωση – SIRIUS – Γονότυπος 1

Η SIRIUS συμπεριέλαβε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση οι οποίοι αρχικά απέτυχαν σε θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (PEG-IFN) + ριμπαβιρίνη και στη συνέχεια απέτυχαν σε αγωγή που αποτελούνταν από πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη + έναν αναστολέα πρωτεάσης NS3/4A. Η κίρρωση καθορίστηκε μέσω βιοψίας, Fibroscan (> 12,5 kPa) ή FibroTest > 0,75 και δείκτη λόγου AST:αμοπετάλια (APRI) > 2.

Η μελέτη (διπλά τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο) αξιολόγησε 24 εβδομάδες θεραπείας ledipasvir/sofosbunir (με εικονικό φάρμακο ριμπαβιρίνης) έναντι 12 εβδομάδων θεραπείας με ledipasvir/sofosbunir με ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς στο τελευταίο σκέλος θεραπείας έλαβαν εικονικό φάρμακο (για ledipasvir/sofosbunir και ριμπαβιρίνη) κατά την διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων, ακολουθούμενο από ενεργή τυφλοποιημένη θεραπεία κατά τη διάρκεια των ακόλουθων 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν με βάση το γονότυπο HCV (1a έναντι 1b) και την ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία (κατά πόσον είχε επιτευχθεί HCV RNA < LLOQ).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 56 έτη (εύρος: 23 έως 77), 74% των ασθενών ήταν άνδρες, 97% ήταν λευκοί, 63% είχαν HCV λοίμωξη γονότυπου 1a, 94% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT).

Από τους 155 ασθενείς που εντάχθηκαν, 1 ασθενής διέκοψε τη θεραπεία ενώ λάμβανε εικονικό φάρμακο. Από τους υπόλοιπους 154 ασθενείς, ένα σύνολο 149 ασθενών πέτυχαν SVR12 και στις δύο ομάδες θεραπείας, 96% (74/77) των ασθενών στην ομάδα ledipasvir/sofosbunir με ριμπαβιρίνη 12 εβδομάδων και 97% (75/77) των ασθενών στην ομάδα ledipasvir/sofosbunir 24 εβδομάδων. Και οι 5 ασθενείς οι οποίοι δεν πέτυχαν SVR12 υποτροπίασαν αφού είχαν ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας (βλ. παράγραφο «Αντοχή» – «Σε κλινικές μελέτες» παραπάνω).

Ενήλικες που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία οι οποίοι απέτυχαν σε sofosbunir + ριμπαβιρίνη ± PEG-IFN

Η αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbunir σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως αποτύχει σε θεραπεία με sofosbunir + ριμπαβιρίνη ± PEG-IFN υποστηρίζεται από δύο κλινικές μελέτες. Στη μελέτη 1118, 44 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1, συμπεριλαμβανομένων 12 κίρρωτικών ασθενών, οι οποίοι είχαν προηγουμένως αποτύχει σε αγωγή με sofosbunir + ριμπαβιρίνη + PEG-IFN ή με sofosbunir + ριμπαβιρίνη έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbunir + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες: το SVR ήταν 100% (44/44). Στη μελέτη ION-4, εντάχθηκαν 13 ασθενείς με συνυπάρχουσα

HCV/HIV-1 λοίμωξη με γονότυπο 1, συμπεριλαμβανομένου 1 κίρρωτικού ασθενούς, οι οποίοι είχαν αποτύχει σε αγωγή με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη· το SVR ήταν 100% (13/13) μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir.

Ενήλικες με συνυπάρχουσα HCV/HIV λοίμωξη – ION-4

Η ION-4 ήταν μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα 12 εβδομάδων θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir χωρίς ριμπαβιρίνη σε ασθενείς πρωτοθεραπευόμενους για HCV και ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με CHC γονότυπου 1 ή 4 με συνυπάρχουσα HIV-1 λοίμωξη. Οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με PEG-IFN + ριμπαβιρίνη ± έναν αναστολέα πρωτεάσης του HCV ή sofosbuvir + ριμπαβιρίνη ± PEG-IFN. Οι ασθενείς βρίσκονταν σε σταθερή αντιρετροϊκή θεραπεία για τον HIV-1 η οποία περιλάμβανε emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, χορηγούμενα με efavirenz, rilpivirine ή raltegravir.

Η διάμεση ηλικία ήταν 52 έτη (εύρος: 26 έως 72), 82% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 61% ήταν λευκοί, 34% ήταν μαύροι, 75% είχαν HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 2% είχαν λοίμωξη γονότυπου 4, 76% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), και 20% είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση. Πενήντα πέντε τοις εκατό (55%) των ασθενών είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

Πίνακας 17: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη ION-4

	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 335)
SVR	96% (321/335) ^α
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>	
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	< 1% (2/335)
Υποτροπή ^β	3% (10/333)
Άλλο ^γ	< 1% (2/335)
<i>Ποσοστά SVR για επιλεγμένες υποομάδες</i>	
Ασθενείς με κίρρωση	94% (63/67)
Ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με κίρρωση	98% (46/47)

α. 8 ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 4 εντάχθηκαν στη μελέτη με 8/8 να έχουν επιτύχει SVR12.

β. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

γ. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

Ενήλικες με συνυπάρχουσα HCV/HIV λοίμωξη – ERADICATE

Η ERADICATE ήταν μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης για την αξιολόγηση 12 εβδομάδων θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir σε 50 ασθενείς με CHC γονότυπου 1 με συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον HIV. Όλοι οι ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι στη θεραπεία για τον HCV χωρίς κίρρωση, 26% (13/50) των ασθενών ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή θεραπεία για τον HIV και 74% (37/50) των ασθενών λάμβαναν συγχρηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία για τον HIV. Κατά το χρόνο της ενδιάμεσης ανάλυσης, 40 ασθενείς έφθασαν 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία και το SVR12 ήταν 98% (39/40).

Ασθενείς σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος και μετά από μεταμόσχευση ήπατος – SOLAR-1 and SOLAR-2

Οι SOLAR-1 και SOLAR-2 ήταν δύο κλινικές μελέτες ανοικτής επισήμανσης, οι οποίες αξιολόγησαν 12 και 24 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής με ledipasvir/sofosbuvir σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς γονότυπων 1 και 4 που έχουν υποστεί λοίμωξη και HCV ασθενείς και που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και/ή έχουν μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Οι δύο μελέτες ήταν πανομοιότυπες στον σχεδιασμό της μελέτης. Οι ασθενείς γράφτηκαν σε μία από τις επτά ομάδες με βάση την κατάσταση μεταμόσχευση ήπατος και τη σοβαρότητα της ηπατικής δυσλειτουργίας (βλέπε Πίνακα 18). Οι ασθενείς με σκορ CPT > 12 αποκλείστηκαν. Μέσα σε κάθε ομάδα, τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς σε αναλογία 1:1 για να λάβουν ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 12 ή 24 εβδομάδες.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα αρχικά χαρακτηριστικά εξισορροπήθηκαν μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Από τους 670 ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αγωγή, η διάμεση ηλικία ήταν 59 έτη (εύρος: 21 έως 81 έτη)· το 77% των ασθενών ήταν άρρενες· το 91% λευκοί· ο μέσος δείκτη μάζας σώματος ήταν 28 kg/m² (εύρος: 18 έως 49 kg/m²)· το 94% και το 6% είχαν γονότυπους 1 και 4 και μόλυνση HCV, αντίστοιχα· το 78% των ασθενών απέτυχε σε προηγούμενη θεραπεία HCV. Μεταξύ των ασθενών που είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση (προ- ή μετα-μόσχευμα), το 64% και το 36% ήταν CPT κατηγορίας B και C κατά τη διαλογή, αντίστοιχα, το 24% είχαν ένα αρχικό σκορ μοντέλου για το τελικό στάδιο ηπατικής νόσου (MELD = Model for End Stage Liver Disease) μεγαλύτερο από 15.

Πίνακας 18: Συνδυασμένα ποσοστά ανταπόκρισης (SVR12) στις μελέτες SOLAR-1 και SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 307)^{α,β}	LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 307)^{α,β}
	SVR	SVR
<i>Πριν από μεταμόσχευση</i>		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
<i>Μετά από μεταμόσχευση</i>		
Βαθμολογία Metavir F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A ^γ	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B ^γ	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C ^γ	57% (4/7)	78% (7/9)
FCH	100% (7/7)	100% (4/4)

α. Δώδεκα ασθενείς που υπέστησαν μεταμόσχευση πριν από την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία με HCV RNA <LLOQ στην τελευταία μέτρηση πριν από τη μεταμόσχευση αποκλείστηκαν.

β. Δύο ασθενείς που δεν είχαν μη αντιρροπούμενη κίρρωση και δεν είχαν επίσης λάβει μεταμόσχευση ήπατος αποκλείστηκαν λόγω αποτυχίας στην τήρηση των κριτηρίων ένταξης για οποιαδήποτε από τις ομάδες θεραπείας.

γ. CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = ινώδης χολοστατική ηπατίτιδα. CPT A = βαθμολογία CPT 5-6 (αντιρροπούμενη), CPT B = βαθμολογία CPT 7-9 (μη αντιρροπούμενη), CPT C = βαθμολογία CPT 10-12 (μη αντιρροπούμενη).

Σαράντα ασθενείς με γονότυπο 4 CHC εντάχθηκαν στις μελέτες SOLAR-1 και SOLAR-2, το SVR 12 ήταν 92% (11/12) και 100% (10/10) σε ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση χωρίς μη αντιρροπούμενη κίρρωση και 60% (6/10) και 75% (6/8) σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (πριν και μετά την μεταμόσχευση ήπατος) που έτυχαν θεραπευτική αγωγή για 12 ή 24 εβδομάδες αντίστοιχα. Από τους 7 ασθενείς που απέτυχαν στην επίτευξη SVR12, τα 3 υποτροπίασαν, όλοι είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση και υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες.

Αλλαγές στη βαθμολογία MELD και CPT από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία αναλύθηκαν για όλους τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (πριν ή μετά τη μεταμόσχευση) που πέτυχαν το SVR12 και για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα (n = 123) για να εκτιμηθεί η επίδραση του SVR12 στην ηπατική λειτουργία.

Μεταβολή στη βαθμολογία MELD: Ανάμεσα σε εκείνους που επέτυχαν το SVR12 με 12 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη, το 57% (70/123) και το 19% (23/123) παρουσίασαν βελτίωση ή καμία μεταβολή στη βαθμολογία MELD από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία, αντίστοιχα από τους 32 ασθενείς των οποίων η βαθμολογία MELD ήταν \geq 15 στην έναρξη, το 59% (19/32) είχε μια βαθμολογία MELD <15 την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία. Η βελτίωση στις βαθμολογίες MELD που παρατηρήθηκε προερχόταν σε μεγάλο βαθμό από βελτιώσεις στην ολική χολερυθρίνη.

Μεταβολή στην βαθμολογία και κλάση CPT: Ανάμεσα σε εκείνους που επέτυχαν το SVR12 με 12 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη, το 60% (74/123) και το 34% (42/123) παρουσίασαν βελτίωση ή καμία μεταβολή στη βαθμολογία CPT από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία, αντίστοιχα· από τους 32 ασθενείς που είχαν κίρρωση CPT C κατά την έναρξη, 53% (17/32) είχαν κίρρωση CPT B κατά την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία· από τους 88 ασθενείς οι οποίοι είχαν κίρρωση CPT B κατά την έναρξη, 25% (22/88) είχαν κίρρωση CPT A

κατά την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία. Η βελτίωση στις βαθμολογίες CPT που παρατηρήθηκε προερχόταν σε μεγάλο βαθμό από βελτιώσεις στην ολική χολερυθρίνη και στη λευκοματίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στο γονότυπο 2, 3, 4, 5 και 6 (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
Το ledipasvir/sofosbuvir έχει αξιολογηθεί για τη θεραπεία λοίμωξης μη-γονότυπου 1 σε μικρές μελέτες Φάσης 2, όπως συνοψίζεται παρακάτω.

Στις κλινικές μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση, οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι ή με προηγούμενη θεραπευτική αποτυχία μετά τη θεραπεία με PEG-IFN + ριμπαβιρίνη +/- έναν αναστολέα πρωτεάσης του HCV.

Για λοίμωξη γονότυπου 2, 4, 5 και 6, η θεραπεία αποτελούταν από ledipasvir/sofosbuvir χωρίς ριμπαβιρίνη, χορηγούμενο για 12 εβδομάδες (Πίνακας 19). Για λοίμωξη γονότυπου 3, το ledipasvir/sofosbuvir χορηγήθηκε με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, επίσης για 12 εβδομάδες (Πίνακας 20).

Πίνακας 19: Ποσοστά ανταπόκρισης (SVR12) με το ledipasvir/sofosbuvir για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 2, 4, 5 και 6

Μελέτη	GT	n	TE ^α	SVR12		Υποτροπή ^β
				Συνολικά	Κίρρωση	
Μελέτη 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Μελέτη 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Μελέτη 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Μελέτη 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

α. TE: αριθμός ασθενών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

β. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

Πίνακας 20: Ποσοστά ανταπόκρισης (SVR12) σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες		LDV/SOF 12 εβδομάδες	
	SVR	Υποτροπή ^α	SVR	Υποτροπή ^α
<i>Πρωτοθεραπευόμενοι</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Ασθενείς με κίρρωση	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Ασθενείς με κίρρωση	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: δεν έχει μελετηθεί.

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η Μελέτη 0154 ήταν μία ανοιχτής επισήμανσης κλινική μελέτη, η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των 12 εβδομάδων θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir σε 18 ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν απαιτεί διύλιση. Κατά την αρχική εκτίμηση, δύο ασθενείς είχαν κίρρωση και ο μέσος eGFR ήταν 24,9 ml/min (εύρος: 9,0 – 39,6). Το SVR12 επετεύχθη σε 18/18 ασθενείς.

Η Μελέτη 4063 ήταν μία κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης τριών σκελών, η οποία αξιολόγησε τις 8, 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir σε συνολικά 95 ασθενείς με CHC γονότυπου 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) ή 6 (2%) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση: 45 πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 χωρίς κίρρωση έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir για 8 εβδομάδες. 31 ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία και ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 2, 5 και 6, πρωτοθεραπευόμενοι ή

που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία χωρίς κίρρωση έλαβαν ledipasvir/sofosbunivir για 12 εβδομάδες και 19 ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2 και 4 με αντιρροπούμενη κίρρωση έλαβαν ledipasvir/sofosbunivir για 24 εβδομάδες. Από τους 95 συνολικά ασθενείς, κατά την έναρξη, 20% των ασθενών είχαν κίρρωση, 22% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία, 21% είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, 92% υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση και 8% υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή διύλιση· η μέση διάρκεια της θεραπείας με διύλιση ήταν 11,5 έτη (εύρος: 0,2 έως 43,0 έτη). Τα ποσοστά SVR για τις ομάδες θεραπείας 8, 12 και 24 εβδομάδων με ledipasvir/sofosbunivir ήταν 93% (42/45), 100% (31/31) και 79% (15/19), αντίστοιχα. Από τους επτά ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12, κανένας δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία ή υποτροπή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbunivir σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω με HCV λοίμωξη αξιολογήθηκε σε κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης Φάσης 2, στην οποία εντάχθηκαν 226 ασθενείς: 221 ασθενείς με CHC γονότυπου 1, 2 ασθενείς με CHC γονότυπου 3 και 3 ασθενείς με CHC γονότυπου 4 (μελέτη 1116) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών:

Η θεραπεία με ledipasvir/sofosbunivir αξιολογήθηκε σε 100 ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με HCV λοίμωξη γονότυπου 1. Συνολικά 80 ασθενείς (n=80%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι, ενώ 20 ασθενείς (n=20%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbunivir για 12 εβδομάδες.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών και των ασθενών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Η διάμεση ηλικία ήταν 15 έτη (εύρος: 12 έως 17), 63% των ασθενών ήταν γυναίκες, 91% ήταν λευκοί, 7% ήταν μαύροι και 2% ήταν Ασιάτες. 13% ήταν ισπανόφωνοι/λατινοαμερικάνοι. Το μέσο σωματικό βάρος ήταν 61,3 kg (εύρος: 33,0 έως 126,0 kg), 55% είχαν επίπεδα HCV RNA κατά την έναρξη μεγαλύτερα από ή ίσα με 800.000 IU/ml, 81% είχαν HCV λοίμωξη γονότυπου 1a και 1 ασθενής που ήταν πρωτοθεραπευόμενος είχε γνωστή κίρρωση. Η πλειονότητα των ασθενών (84%) είχαν προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης.

Το ποσοστό SVR12 ήταν 98% συνολικά (98% [78/80] στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και 100% [20/20] στους ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία). Συνολικά 2 από τους 100 ασθενείς (2%), αμφότεροι πρωτοθεραπευόμενοι, δεν πέτυχαν SVR12 (χάθηκαν κατά την παρακολούθηση). Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία.

Ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών:

Η θεραπεία με ledipasvir/sofosbunivir αξιολογήθηκε σε 92 ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών με HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 3 ή 4. Συνολικά 72 ασθενείς (78%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι και 20 ασθενείς (22%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Ογδόντα εννέα ασθενείς (87 ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 και 2 ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 4) έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbunivir για 12 εβδομάδες, 1 ασθενής που είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 και κίρρωση έλαβε θεραπεία με ledipasvir/sofosbunivir για 24 εβδομάδες και 2 ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με HCV λοίμωξη γονότυπου 3 έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbunivir συν ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες.

Η διάμεση ηλικία ήταν 9 έτη (εύρος: 6 έως 11), 59% των ασθενών ήταν άνδρες, 79% ήταν λευκοί, 8% ήταν μαύροι και 5% ήταν Ασιάτες. 10% ήταν ισπανόφωνοι/λατινοαμερικάνοι. Το μέσο σωματικό βάρος ήταν 32,8 kg (εύρος: 17,5 έως 76,4 kg), 59% είχαν επίπεδα HCV RNA κατά την έναρξη μεγαλύτερα από ή ίσα με 800.000 IU/ml, 84% είχαν HCV λοίμωξη γονότυπου 1a, 2 ασθενείς (1 πρωτοθεραπευόμενος, 1 είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία) είχαν γνωστή κίρρωση. Η πλειονότητα των ασθενών (97%) είχαν προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης.

Το ποσοστό SVR ήταν 99% συνολικά (99% [88/89], 100% [1/1] και 100% [2/2] στους ασθενείς που έλαβαν ledipasvir/sofosbunivir για 12 εβδομάδες, ledipasvir/sofosbunivir για 24 εβδομάδες και ledipasvir/sofosbunivir συν ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες, αντίστοιχα). Ο ένας πρωτοθεραπευόμενος

ασθενής με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 και κίρρωση που έλαβε θεραπεία με το Harvoni για 12 εβδομάδες δεν πέτυχε SVR12 και παρουσίασε υποτροπή.

Ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών:

Η θεραπεία με ledipasvir/sofosbunivir αξιολογήθηκε σε 34 ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 (n = 33) ή γονότυπου 4 (n = 1). Όλοι οι ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι και έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbunivir για 12 εβδομάδες. Η διάμεση ηλικία ήταν 5 έτη (εύρος: 3 έως 5), 71% των ασθενών ήταν κορίτσια, 79% ήταν λευκοί, 3% ήταν μαύροι και 6% ήταν Ασιάτες. 18% ήταν ισπανόφωνοι/λατινοαμερικάνοι. Το μέσο σωματικό βάρος ήταν 19,2 kg (εύρος: 10,7 έως 33,6 kg), 56% είχαν επίπεδα HCV RNA κατά την έναρξη μεγαλύτερα από ή ίσα με 800.000 IU/ml, 82% είχαν HCV λοίμωξη γονότυπου 1a, κανένας ασθενής δεν είχε γνωστή κίρρωση. Όλοι οι ασθενείς (100%) είχαν προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης.

Το ποσοστό SVR ήταν 97% συνολικά (97% [32/33] στους ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 και 100% [1/1] στους ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 4). Ένας ασθενής που διέκοψε πρόωρα τη θεραπεία της μελέτης μετά από πέντε ημέρες λόγω μη φυσιολογικής γεύσης του φαρμάκου δεν πέτυχε SVR.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του ledipasvir/sofosbunivir σε ασθενείς με HCV λοίμωξη, διάμεση ανώτατη συγκέντρωση του ledipasvir στο πλάσμα παρατηρήθηκε στις 4,0 ώρες μετά τη δόση. Το sofosbunivir απορροφήθηκε ταχέως και οι διάμεσες ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρήθηκαν ~ 1 ώρα μετά τη δόση. Η διάμεση ανώτατη συγκέντρωση του GS-331007 στο πλάσμα παρατηρήθηκε στις 4 ώρες μετά τη δόση.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με HCV λοίμωξη, η AUC₀₋₂₄ σταθεροποιημένης κατάστασης με χρήση του γεωμετρικού μέσου για το ledipasvir (n = 2.113), το sofosbunivir (n = 1.542) και τον GS-331007 (n = 2.113) ήταν 7.290, 1.320 και 12.000 ng•h/ml, αντίστοιχα. Η C_{max} σταθεροποιημένης κατάστασης για το ledipasvir, το sofosbunivir και τον GS-331007 ήταν 323, 618 και 707 ng/ml, αντίστοιχα. Η AUC₀₋₂₄ και η C_{max} του sofosbunivir και του GS-331007 ήταν παρόμοιες σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με HCV λοίμωξη. Σε σχέση με υγιή άτομα (n = 191), η AUC₀₋₂₄ και η C_{max} του ledipasvir ήταν κατά 24% χαμηλότερη και 32% χαμηλότερη, αντίστοιχα, στους ασθενείς με HCV λοίμωξη. Η AUC του ledipasvir είναι ανάλογη προς τη δόση στο εύρος δόσης από 3 έως 100 mg. Οι AUC του sofosbunivir και του GS-331007 είναι σχεδόν ανάλογες προς τη δόση στο εύρος δόσης 200 mg έως 400 mg.

Επιδράσεις της τροφής

Σε σχέση με καταστάσεις νηστείας, η χορήγηση εφάπαξ δόσης ledipasvir/sofosbunivir με ένα γεύμα με μέτρια περιεκτικότητα σε λιπαρά ή γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αύξησε την AUC_{0-inf} του sofosbunivir κατά περίπου 2 φορές, αλλά δεν επηρέασε σημαντικά την C_{max} του sofosbunivir. Οι εκθέσεις στο GS-331007 και στο ledipasvir δεν άλλαξαν υπό την παρουσία είτε του ενός είτε του άλλου τύπου γεύματος. Το Harvoni μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η τροφή.

Κατανομή

Το ledipasvir συνδέεται κατά > 99,8% στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος. Μετά από εφάπαξ δόση 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [¹⁴C]-ραδιενέργειας κυμάνθηκε μεταξύ 0,51 και 0,66.

Το sofosbunivir συνδέεται κατά περίπου 61-65% στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 1 μg/ml έως 20 μg/ml. Η σύνδεση του GS-331007 σε πρωτεΐνες ήταν ελάχιστη στο ανθρώπινο πλάσμα. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg [¹⁴C]-sofosbunivir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [¹⁴C]-ραδιενέργειας ήταν περίπου 0,7.

Βιομετασχηματισμός

In vitro, δεν παρατηρήθηκε ανιχνεύσιμος μεταβολισμός του ledipasvir από το ανθρώπινο CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4. Παρατηρήθηκαν ενδείξεις βραδέος οξειδωτικού μεταβολισμού μέσω άγνωστου μηχανισμού. Μετά από εφάπαξ δόση 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir, η συστηματική έκθεση οφειλόταν σχεδόν αποκλειστικά στο μητρικό φάρμακο (> 98%). Αμετάβλητο ledipasvir είναι επίσης το κύριο είδος που είναι παρόν στα κόπρανα.

Το sofosbuvir μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό νουκλεοσιδικό ανάλογο GS-461203. Ο ενεργός μεταβολίτης δεν παρατηρείται. Η οδός μεταβολικής ενεργοποίησης περιλαμβάνει τη διαδοχική υδρόλυση της καρβοξυλεστερικής ομάδας που καταλύεται από την ανθρώπινη καθεψίνη A ή καρβοξυλεστεράση 1 και τη διάσπαση του φωσφοραμιδικού από το νουκλεοτίδιο της πρωτεΐνης δέσμευσης τριάδας ιστιδίνης 1 ακολουθούμενη από φωσφορυλίωση μέσω της οδού βιοσύνθεσης νουκλεοτιδίων της πυριμιδίνης. Η αποφωσφορυλίωση οδηγεί στο σχηματισμό του νουκλεοσιδικού μεταβολίτη GS-331007 που δεν μπορεί να επαναφωσφορυλιωθεί αποτελεσματικά και δεν έχει αντι-HCV δραστηριότητα *in vitro*. Εντός του ledipasvir/sofosbuvir, ο GS-331007 αντιπροσωπεύει περίπου το 85% της ολικής συστηματικής έκθεσης.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir, η μέση συνολική ανάκτηση της [¹⁴C]-ραδιενέργειας στα κόπρανα και στα ούρα ήταν 87%, με το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενεργού δόσης να ανακτάται από τα κόπρανα (86%). Αμετάβλητο ledipasvir που είχε απεκκριθεί στα κόπρανα αντιπροσώπευε μια μέση τιμή 70% της χορηγούμενης δόσης και ο οξειδωτικός μεταβολίτης M19 αντιπροσώπευε 2,2% της δόσης. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χολική απέκκριση αμετάβλητου ledipasvir αποτελεί μια κύρια οδό αποβολής, με τη νεφρική απέκκριση να αποτελεί μια δευτερεύουσα οδό (περίπου 1%). Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του ledipasvir σε υγιείς εθελοντές μετά τη χορήγηση του ledipasvir/sofosbuvir στην κατάσταση νηστείας ήταν 47 ώρες.

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, η μέση συνολική ανάκτηση της δόσης ήταν μεγαλύτερη από 92%, αποτελούμενη από περίπου 80%, 14% και 2,5% ανάκτηση στα ούρα, στα κόπρανα και στον εκπνεόμενο αέρα, αντίστοιχα. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης του sofosbuvir που ανακτήθηκε στα ούρα ήταν GS-331007 (78%) ενώ το 3,5% ανακτήθηκε ως sofosbuvir. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νεφρική κάθαρση είναι η κύρια οδός αποβολής για τον GS-331007 με ένα μεγάλο μέρος να απεκκρίνεται ενεργά. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του sofosbuvir και του GS-331007 μετά τη χορήγηση του ledipasvir/sofosbuvir ήταν 0,5 και 27 ώρες, αντίστοιχα.

Ούτε το ledipasvir ούτε το sofosbuvir δεν είναι υποστρώματα για τους μεταφορείς ηπατικής πρόσληψης, μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT) 1, πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 ή OATP1B3. Ο GS-331007 δεν είναι υπόστρωμα για νεφρικούς μεταφορείς συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT) 1 ή OAT3 ή OCT2.

In vitro δυναμικό του ledipasvir/sofosbuvir να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται στην κλινική πράξη, το ledipasvir δεν είναι αναστολέας των ηπατικών μεταφορέων συμπεριλαμβανομένου του OATP 1B1 ή 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, του μεταφορέα εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1, της πρωτεΐνης πολυφαρμακευτικής αντοχής (MRP) 2 ή του MRP4. Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι αναστολείς των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 και ο GS-331007 δεν είναι αναστολέας των OAT1, OCT2 και MATE1.

Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι αναστολείς ή επαγωγείς των ενζύμων του CYP ή της γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Φυλή και φύλο

Δεν αναγνωρίστηκαν κλινικά σχετικές φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φυλής για το ledipasvir, το sofosbuvir ή τον GS-331007. Δεν αναγνωρίστηκαν κλινικά σχετικές φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φύλου για το sofosbuvir ή τον GS-331007. Η AUC και η C_{max} του ledipasvir ήταν κατά 77% και 58% υψηλότερες, αντίστοιχα, στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ φύλου και της έκθεσης στο ledipasvir δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με HCV λοίμωξη έδειξε ότι εντός του ηλικιακού εύρους (18 έως 80 ετών) που αναλύθηκε, η ηλικία δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο ledipasvir, στο sofosbuvir ή στον GS-331007. Οι κλινικές μελέτες του ledipasvir/sofosbuvir συμπεριέλαβαν 235 ασθενείς (8,6% του συνολικού αριθμού ασθενών) ηλικίας 65 ετών και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στον Πίνακα 21 παρέχεται η περίληψη της επίδρασης διαφόρων βαθμών νεφρικής δυσλειτουργίας (RI) στις εκθέσεις των συστατικών του Harvoni σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, όπως περιγράφεται στο κείμενο παρακάτω.

Πίνακας 21: Επίδραση διαφόρων βαθμών νεφρικής δυσλειτουργίας στις εκθέσεις (AUC) του sofosbuvir, του GS-331007 και του ledipasvir σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

	HCV-Αρνητικά Άτομα				Άτομα με Λοίμωξη από HCV		
	Ήπια RI (eGFR ≥50 και <80 ml/ min/ 1,73 m ²)	Μέτρια RI (eGFR ≥30 και <50 ml/ min/ 1,73 m ²)	Σοβαρή RI (eGFR <30 ml/ min/ 1,73 m ²)	Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου που Απαιτεί Διύλιση		Σοβαρή RI (eGFR < 30 ml/m in/ 1,73 m ²)	Νεφροπάθει α Τελικού Σταδίου που Απαιτεί Διύλιση
				Χορήγηση Δόσης 1 ώρα Πριν την Διύλιση	Χορήγηση Δόσης 1 ώρα Μετά την Διύλιση		
Sofosbuvir	1,6 φορές ↑	2,1 φορές ↑	2,7 φορές ↑	1,3 φορές ↑	1,6 φορές ↑	~2 φορές ↑	1,9 φορές ↑
GS-331007	1,6 φορές ↑	1,9 φορές ↑	5,5 φορές ↑	≥ 10 φορές ↑	≥ 20 φορές ↑	~6 φορές ↑	23 φορές ↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6 φορές ↑

↔ υποδεικνύει απουσία κλινικά σχετικής αλλαγής στην έκθεση του ledipasvir.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ledipasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 90 mg ledipasvir σε HCV αρνητικούς ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min κατά Cockcroft-Gault, διάμεση [εύρος] CrCl 22 [17-29] ml/min).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν σε HCV αρνητικούς ενήλικες ασθενείς με ήπια (eGFR ≥ 50 και < 80 ml/min/1,73 m²), μέτρια (eGFR ≥ 30 και < 50 ml/min/1,73 m²), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) και ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). Ο GS-331007 απομακρύνεται αποτελεσματικά μέσω αιμοδιύλισης με συντελεστή εξαγωγής 53%. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir, μια 4ωρη αιμοδιύλιση αφαίρεσε το 18% της δόσης sofosbuvir που χορηγήθηκε.

Στους ενήλικες ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HCV με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir για 12 εβδομάδες (n=18), η φαρμακοκινητική του ledipasvir, του sofosbuvir και του GS-331007 ήταν συνεπής με αυτή που παρατηρήθηκε σε HCV αρνητικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ledipasvir, του sofosbuvir και του GS-331007 μελετήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HCV και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, οι οποίοι έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir (n=94) για 8, 12 ή 24 εβδομάδες, και συγκρίθηκαν με ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία στις δοκιμές φάσης 2/3 του ledipasvir/sofosbuvir.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ledipasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 90 mg ledipasvir σε HCV αρνητικούς ενήλικες ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία C). Η έκθεση πλάσματος στο ledipasvir (AUC_{inf}) ήταν παρόμοια σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και ασθενείς-μάρτυρες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ενήλικες ασθενείς με HCV λοίμωξη υπέδειξε ότι η κίρρωση (συμπεριλαμβανομένης της αντιρροπούμενης κίρρωσης) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο ledipasvir.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν μετά από τη χορήγηση δόσης 7 ημερών 400 mg sofosbuvir σε ενήλικες ασθενείς με HCV λοίμωξη με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B και C). Σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η AUC_{0-24} του sofosbuvir ήταν 126% και 143% υψηλότερη στη μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ενώ η AUC_{0-24} του GS-331007 ήταν 18% και 9% υψηλότερη, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με HCV λοίμωξη υπέδειξε ότι η κίρρωση (συμπεριλαμβανομένης της αντιρροπούμενης κίρρωσης) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir και στο GS-331007.

Σωματικό βάρος

Το σωματικό βάρος δεν είχε σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir σύμφωνα με μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Η έκθεση στο ledipasvir μειώνεται με το αυξανόμενο σωματικό βάρος αλλά η επίδραση δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η έκθεση του ledipasvir, του sofosbuvir και του GS-331007 σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω ήταν παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων από τις μελέτες Φάσης 2/3, έπειτα από χορήγηση ledipasvir/sofosbuvir.

Το 90% των διαστημάτων εμπιστοσύνης των μέσων των γεωμετρικών ελάχιστων τετραγώνων για όλες τις PK παραμέτρους ενδιαφέροντος, περιλαμβάνονταν στα προκαθορισμένα όρια ομοιότητας κάτω από 2 φορές (50% έως 200%) με εξαίρεση το ledipasvir C_{tau} σε παιδιά 12 ετών και άνω που ήταν 84% υψηλότερο (90% CI: 168% έως 203%) και δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετικό.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ledipasvir, του sofosbuvir και του GS-331007 σε παιδιά ηλικίας < 3 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ledipasvir

Δεν αναγνωρίστηκαν όργανα-στόχοι τοξικότητας σε μελέτες σε αρουραίους και σκύλους με το ledipasvir σε εκθέσεις AUC περίπου 7 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Το ledipasvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε αρουραίους.

Το ledipasvir δεν ήταν καρκινογόνο στις μελέτες της καρκινογόνου δράσης 26 εβδομάδων σε διαγονιδιακούς ποντικούς rasH2 και 2 ετών σε αρουραίους σε εκθέσεις έως και 26 φορές υψηλότερες στους ποντικούς και 8 φορές υψηλότερες στους αρουραίους από την ανθρώπινη έκθεση.

Το ledipasvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στο ζευγάρι και τη γονιμότητα. Στους θηλυκούς αρουραίους, ο μέσος αριθμός ωχρών σωματίων και θέσεων εμφύτευσης ήταν ελαφρώς μειωμένος σε

εκθέσεις της μητέρας 6 φορές την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση. Στο επίπεδο μη παρατηρούμενων ενεργειών, η έκθεση AUC στο ledipasvir ήταν περίπου 7 και 3 φορές, στα αρσενικά και θηλυκά, αντίστοιχα, η ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις στις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια με το ledipasvir.

Σε μια προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη, σε δόση τοξική για τη μητέρα, οι αναπτυσσόμενοι απόγονοι των αρουραίων παρουσίασαν μέσο μειωμένο σωματικό βάρος και μέση αύξηση σωματικού βάρους όταν εκτέθηκαν *in utero* (μέσω δοσολόγησης της μητέρας) και κατά τη διάρκεια του θηλασμού (μέσω του μητρικού γάλακτος) σε έκθεση της μητέρας 4 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στην επιβίωση, στη σωματική και συμπεριφορική ανάπτυξη και στις αναπαραγωγικές επιδόσεις στους απογόνους σε εκθέσεις της μητέρας παρόμοιες με την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Όταν χορηγήθηκε σε θηλάζοντες αρουραίους, το ledipasvir ανιχνεύθηκε στο πλάσμα θηλαζόντων αρουραίων πιθανώς λόγω απέκκρισης του ledipasvir μέσω του γάλακτος.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου (ERA)

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν δείξει ότι το ledipasvir έχει τη δυνατότητα να είναι πολύ ανθεκτικό και πολύ βιοσυσσωρευτικό (vPvB) στο περιβάλλον (βλ. Παράγραφο 6.6).

Sofosbuvir

Στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, υψηλές δόσεις του 1:1 διαστερομερούς μείγματος προκάλεσαν ανεπιθύμητες ηπατικές (σκύλοι) και καρδιακές (αρουραίοι) ενέργειες και γαστρεντερικές αντιδράσεις (σκύλοι). Η έκθεση στο sofosbuvir στις μελέτες σε τρωκτικά δεν κατέστη δυνατό να ανιχνευθεί πιθανώς λόγω της υψηλής δραστηριότητας της εστεράσης. Ωστόσο, η έκθεση στον κύριο μεταβολίτη GS-331007 στις δόσεις οι οποίες προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κατά 16 φορές (αρουραίοι) και 71 φορές (σκύλοι) υψηλότερη από την κλινική έκθεση σε 400 mg sofosbuvir. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα στο ήπαρ ή στην καρδιά σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε εκθέσεις 5 φορές (αρουραίοι) και 16 φορές (σκύλοι) υψηλότερες από την κλινική έκθεση. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα στο ήπαρ ή στην καρδιά στις 2-ετείς μελέτες καρκινογόνου δράσης σε εκθέσεις 17 φορές (ποντικοί) και 9 φορές (αρουραίοι) υψηλότερες από την κλινική έκθεση.

Το sofosbuvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε ποντικούς.

Μελέτες καρκινογόνου δράσης σε ποντικούς και αρουραίους δεν υποδεικνύουν καμία ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση του sofosbuvir χορηγούμενου σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα στους ποντικούς και 750 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους. Η έκθεση στο GS-331007 σε αυτές τις μελέτες ήταν έως και 17 φορές (ποντικοί) και 9 φορές (αρουραίοι) υψηλότερη από την κλινική έκθεση σε 400 mg sofosbuvir.

Το sofosbuvir δεν είχε καμία επίδραση στη βιωσιμότητα των εμβρύων/κυνημάτων ή στη γονιμότητα στους αρουραίους και δεν ήταν τερατογόνο στις μελέτες ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά, αναπαραγωγή ή ανάπτυξη των απογόνων στους αρουραίους. Στις μελέτες σε κουνέλια, η έκθεση στο sofosbuvir ήταν 6 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη κλινική έκθεση. Στις μελέτες σε αρουραίους, η έκθεση στο sofosbuvir δεν κατέστη δυνατό να προσδιοριστεί αλλά τα όρια έκθεσης με βάση τον κύριο ανθρώπινο μεταβολίτη ήταν περίπου 5 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση σε 400 mg sofosbuvir.

Ουσίες προερχόμενες από το sofobunvir μεταφέρθηκαν διαμέσου του πλακούντα σε έγκυους αρουραίους και στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κοποβιδόνη
Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη μερικώς υδρολυμένη
Διοξείδιο του τιτανίου
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Ταλκ
Sunset yellow FCF (E110) (μόνο Harvoni 90 mg/400 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

6 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία Harvoni παρέχονται σε φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πόμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο που περιέχουν 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος και πολυεστερικό σπείρωμα.

Είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

- εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- και για τα δισκία 90 mg/400 mg μόνο, εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 84 (3 φιάλες με 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για το περιβάλλον (βλ. Παράγραφο 5.3).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Νοεμβρίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 01 Αυγούστου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Harvoni 33,75 mg/150 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
Harvoni 45 mg/200 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Harvoni 33,75 mg/150 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 33,75 mg ledipasvir και 150 mg sofosbuvir.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φακελίσκος περιέχει 220 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Harvoni 45 mg/200 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 45 mg ledipasvir και 200 mg sofosbuvir.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φακελίσκος περιέχει 295 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο.

Πορτοκαλί, επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Harvoni ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) στους ενήλικες και σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Για τη δραστηριότητα συγκεκριμένων γονότυπων του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Harvoni πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από γιατρό έμπειρο στη διαχείριση ασθενών με CHC.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Harvoni στα παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω βασίζεται στο σωματικό βάρος (όπως περιγράφεται αναλυτικά στον Πίνακα 2) και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας του Harvoni και η συνιστώμενη χρήση της συγχρησιμοποιούμενης ριμπαβιρίνης για ορισμένες υποομάδες

Πληθυσμός ασθενών (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με συνυπάρχουσα HIV λοίμωξη)	Θεραπεία και διάρκεια
<i>Ενήλικες και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω^α με CHC γονότυπου 1, 4, 5 ή 6</i>	
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	Harvoni για 12 εβδομάδες. - Harvoni για 8 εβδομάδες μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με λοίμωξη γονότυπου 1 (βλ. παράγραφο 5.1, μελέτη ION-3).
Ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση	Harvoni + ριμπαβιρίνη ^{β,γ} για 12 εβδομάδες ή Harvoni (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 24 εβδομάδες. - Harvoni (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 12 εβδομάδες μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι θεωρούνται χαμηλού κινδύνου κλινικής εξέλιξης της νόσου και οι οποίοι έχουν επακόλουθες επιλογές επαναληπτικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).
Ασθενείς που βρίσκονται μετά από μεταμόσχευση ήπατος χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Harvoni + ριμπαβιρίνη ^{β,γ} για 12 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). - Harvoni (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 12 εβδομάδες (σε ασθενείς χωρίς κίρρωση) ή 24 εβδομάδες (σε ασθενείς με κίρρωση) μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι είναι μη επιλέξιμοι για ή έχουν δυσανεξία στη ριμπαβιρίνη.
Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ανεξάρτητα από την κατάσταση μεταμόσχευσης	Harvoni + ριμπαβιρίνη ^δ για 12 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1). - Harvoni (χωρίς ριμπαβιρίνη) για 24 εβδομάδες μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι είναι μη επιλέξιμοι για ή έχουν δυσανεξία στη ριμπαβιρίνη.
<i>Ενήλικες και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω^α με CHC γονότυπου 3</i>	
Ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή προηγούμενη θεραπευτική αποτυχία	Harvoni + ριμπαβιρίνη ^β για 24 εβδομάδες (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

^α Για συστάσεις δοσολογίας του Harvoni βάσει σωματικού βάρους σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, βλ. Πίνακα 2.

^β Ενήλικες: ριμπαβιρίνη προσδιοριζόμενη με βάση το βάρος (< 75 kg = 1.000 mg και ≥ 75 kg = 1.200 mg) χορηγούμενη από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με τροφή.

^γ Παιδιά: για τις συστάσεις δοσολογίας της ριμπαβιρίνης, βλ. πίνακα 4 παρακάτω.

^δ Για τις συστάσεις δοσολογίας της ριμπαβιρίνης σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, βλ. πίνακα 3 παρακάτω.

Πίνακας 2: Δοσολογία για παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω με τη χρήση από στόματος κοκκίων Harvoni*

Σωματικό βάρος (kg)	Δοσολογία από στόματος κοκκίων σε φακελίσκο	Ημερήσια δόση ledipasvir/sofosbuvir
≥ 35	δύο φακελίσκοι κοκκίων 45 mg/200 mg άπαξ ημερησίως	90 mg/400 mg/ημέρα
17 έως < 35	ένας φακελίσκος κοκκίων 45 mg/200 mg άπαξ ημερησίως	45 mg/200 mg/ημέρα
< 17	ένας φακελίσκος κοκκίων 33,75 mg/150 mg άπαξ ημερησίως	33,75 mg/150 mg/ημέρα

* Το Harvoni διατίθεται και ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Harvoni 45 mg/200 mg και 90 mg/400 mg (βλ. παράγραφο 5.1). Ανατρέξτε στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Harvoni.

Πίνακας 3: Κατευθυντήρια οδηγία για τη δοσολογία της ριμπαβιρίνης όταν χορηγείται με Harvoni σε ενήλικες ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Ασθενής	Δόση ριμπαβιρίνης*
Κίρρωση Child-Pugh-Turcotte (CPT) κατηγορίας B πριν από μεταμόσχευση	1000 mg ανά ημέρα για ασθενείς < 75 kg και 1.200 mg για εκείνους που ζυγίζουν ≥ 75 kg
Κίρρωση CPT κατηγορίας C πριν από μεταμόσχευση	Εναρκτήρια δόση των 600 mg, η οποία μπορεί να τιτλοδοτηθεί μέχρι ένα μέγιστο των 1.000/1.200 mg (1.000 mg για ασθενείς που ζυγίζουν < 75 kg και 1.200 mg για ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 75 kg) εάν καλά ανεκτή. Εάν η εναρκτήρια δόση δεν είναι καλά ανεκτή πρέπει να μειωθεί όπως κλινικά ενδείκνυται με βάση τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης
Κίρρωση CPT κατηγορίας B ή C μετά από μεταμόσχευση	

* Εάν μια πλέον κανονικοποιημένη δόση ριμπαβιρίνης (ανά βάρος και νεφρική λειτουργία) δεν μπορεί να επιτευχθεί για λόγους ανεκτικότητας, 24 εβδομάδες Harvoni + ριμπαβιρίνης θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για ελαχιστοποίηση του κινδύνου υποτροπής.

Για τους ενήλικες, αν η ριμπαβιρίνη προστίθεται στο Harvoni, ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης.

Σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω, συνιστάται η παρακάτω δοσολογία της ριμπαβιρίνης, όπου η ριμπαβιρίνη χορηγείται σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με τροφή:

Πίνακας 4: Κατευθυντήρια οδηγία για τη δοσολογία της ριμπαβιρίνης όταν χορηγείται με Harvoni σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω.

Σωματικό βάρος kg	Δόση ριμπαβιρίνης*
< 47	15 mg/kg/ημέρα
47-49	600 mg/ημέρα
50-65	800 mg/ημέρα
66-74	1000 mg/ημέρα
> ή = 75	1200 mg/ημέρα

* Η ημερήσια δοσολογία ριμπαβιρίνης βασίζεται στο σωματικό βάρος και χορηγείται από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με τροφή.

Τροποποίηση της δόσης της ριμπαβιρίνης σε ενήλικες που λαμβάνουν 1.000-1.200 mg ημερησίως
Εάν το Harvoni χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δυνητικά σχετιζόμενη με τη ριμπαβιρίνη, η δόση της ριμπαβιρίνης πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί, εάν αρμόζει, μέχρι η ανεπιθύμητη ενέργεια να υποχωρήσει ή να μειωθεί σε σοβαρότητα. Ο Πίνακας 5 παρέχει κατευθυντήριες οδηγίες για τις τροποποιήσεις της δόσης και τη διακοπή με βάση τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και την καρδιακή κατάσταση του ασθενούς.

Πίνακας 5: Κατευθυντήρια οδηγία για τροποποίηση της δόσης της ριμπαβιρίνης για συγχορήγηση με το Harvoni σε ενήλικες

Εργαστηριακές τιμές	Μειώστε τη δόση της ριμπαβιρίνης σε 600 mg/ημέρα εάν:	Διακόψτε τη ριμπαβιρίνη εάν:
Αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς με ιστορικό σταθερής καρδιακής νόσου	≥ 2 g/dl μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε περιόδου 4 εβδομάδων θεραπείας	< 12 g/dl παρά τις 4 εβδομάδες με μειωμένη δόση

Αφού η ριμπαβιρίνη παρακρατηθεί λόγω είτε εργαστηριακής ανωμαλίας είτε κλινικής εκδήλωσης, μπορεί να γίνει μια προσπάθεια επανέναρξης της ριμπαβιρίνης στα 600 mg ημερησίως και περαιτέρω αύξηση της δόσης στα 800 mg ημερησίως. Ωστόσο, δεν συνιστάται η αύξηση της ριμπαβιρίνης στην αρχικά αντιστοιχισμένη δόση (1.000 mg έως 1.200 mg ημερησίως).

Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας < 3 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Harvoni σε παιδιά ηλικίας < 3 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Παράλειψη δόσης

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν επισυμβεί έμετος εντός 5 ωρών από τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να ληφθεί μια πρόσθετη δόση. Εάν επισυμβεί έμετος πάνω από 5 ώρες μετά τη λήψη της δόσης, δεν απαιτείται επιπρόσθετη λήψη (βλ. παράγραφο 5.1).

Εάν παραλειφθεί μια δόση και είναι εντός 18 ωρών από την κανονική ώρα, οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να πάρουν την πρόσθετη δόση το συντομότερο δυνατόν και στη συνέχεια οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Εάν είναι μετά από 18 ώρες, τότε οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να περιμένουν και να πάρουν την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να μην πάρουν διπλή δόση.

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια είναι περιορισμένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση. Το Harvoni μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης όταν δεν είναι διαθέσιμες άλλες σχετικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni για ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh-Turcotte [CPT] Κατηγορία A, B ή C) (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbuvir έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Το Harvoni μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Για να διευκολύνετε την κατάποση των από στόματος κοκκίων Harvoni, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε τροφή ή νερό, όπως περιγράφεται παρακάτω. Εναλλακτικά, το Harvoni μπορεί να καταποθεί χωρίς τροφή ή νερό.

Λήψη των κοκκίων Harvoni με τροφή προκειμένου να διευκολυνθεί η κατάποση

Για τη χορήγηση με τροφή προκειμένου να διευκολυνθεί η κατάποση των κοκκίων, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να πασπαλίζουν τα κοκκία σε μία ή περισσότερες κουταλιές μη όξινης, μαλακής τροφής, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ή χαμηλότερη. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ώστε να λαμβάνουν τα κοκκία Harvoni εντός 30 λεπτών μετά από ήπια ανάμειξή τους με τροφή και να καταπίνουν όλο το περιεχόμενο χωρίς να το μασούν, για να αποφύγουν την πικρή γεύση. Παραδείγματα μη όξινων τροφών περιλαμβάνουν σιρόπι σοκολάτας, πουρέ πατάτας και παγωτό.

Λήψη των κοκκίων Harvoni με νερό προκειμένου να διευκολυνθεί η κατάποση

Για τη χορήγηση με νερό, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία ότι τα κοκκία μπορούν να ληφθούν απευθείας από το στόμα και να καταποθούν με νερό.

Λήψη των κοκκίων Harvoni με τροφή ή νερό

Για τη χορήγηση χωρίς τροφή ή νερό, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία ότι τα κοκκία μπορούν να ληφθούν απευθείας από το στόμα και να καταποθούν. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να καταπίνουν όλο το περιεχόμενο χωρίς να το μασούν (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με ροσουβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρήση με ισχυρούς επαγωγείς της P-gp

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) στο έντερο (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και υπερικό). Η συγχορήγηση θα μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του ledipasvir και του sofosbuvir στο πλάσμα και θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας του Harvoni (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Harvoni δεν πρέπει να συγχορηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν sofosbuvir.

Δραστηριότητα συγκεκριμένων γονότυπων

Σχετικά με συνιστώμενες αγωγές με διαφορετικούς γονότυπους HCV, βλ. παράγραφο 4.2. Σχετικά με την ιολογική και κλινική δραστηριότητα συγκεκριμένων γονότυπων, βλ. παράγραφο 5.1.

Τα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση του Harvoni σε ενήλικες με λοίμωξη με HCV γονότυπου 3 είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1). Η σχετική αποτελεσματικότητα μιας αγωγής 12 εβδομάδων που αποτελείται από ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη, σε σύγκριση με μια αγωγή 24 εβδομάδων με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη δεν έχει διερευνηθεί. Συνιστάται μια συντηρητική περίοδος 24 εβδομάδων θεραπείας σε όλους τους ασθενείς γονότυπου 3 που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία και εκείνους τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς γονότυπου 3 με κίρρωση (βλ. παράγραφο 4.2). Στη λοίμωξη γονότυπου 3, η χρήση του Harvoni (πάντα σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη) πρέπει να εξετάζεται μόνο για ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για κλινική εξέλιξη της νόσου και δεν έχουν εναλλακτικές επιλογές θεραπείας.

Τα κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση του Harvoni σε ενήλικες με λοίμωξη με HCV γονότυπου 2 και 6 είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακός αποκλεισμός

Έχουν σημειωθεί απειλητικά για τη ζωή περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν χρησιμοποιούνται σχήματα που περιέχουν sofosbuvir σε συνδυασμό με αμιοδαρόνη. Η βραδυκαρδία γενικά εμφανίστηκε σε διάστημα ωρών έως ημερών, αλλά περιστατικά με μεγαλύτερο χρόνο έως την έναρξη έχουν σημειωθεί κυρίως έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας του HCV.

Η αμιοδαρόνη πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά και μόνο σε ασθενείς που λαμβάνουν Harvoni όταν άλλες εναλλακτικές αντιαρρυθμικές θεραπείες δεν είναι ανεκτές ή αντενδείκνυνται.

Σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση αμιοδαρόνης, συνιστάται οι ασθενείς να υποβάλλονται σε καρδιακή παρακολούθηση σε ενδοноσοκομειακές συνθήκες για τις πρώτες 48 ώρες από τη συγχορήγηση, μετά τις οποίες θα πρέπει να υπάρχει εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση ή αυτοπαρακολούθηση της καρδιακής συχνότητας σε καθημερινή βάση τουλάχιστον για τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας.

Λόγω της μεγάλης διάρκειας ημιζωής της αμιοδαρόνης, σε καρδιακή παρακολούθηση, όπως περιγράφεται παραπάνω, πρέπει να υποβάλλονται και οι ασθενείς που διέκοψαν την αμιοδαρόνη κατά τους τελευταίους μήνες και πρόκειται να ξεκινήσουν θεραπεία με το Harvoni.

Όλοι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα ή χρησιμοποίησαν πρόσφατα αμιοδαρόνη πρέπει να προειδοποιούνται για τα συμπτώματα βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού και πρέπει να παροτρύνονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανίσουν κάποιο σύμπτωμα.

Χρήση σε διαβητικούς ασθενείς

Οι διαβητικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν βελτιωμένο έλεγχο της γλυκόζης, με πιθανότητα εμφάνισης συμπτωματικής υπογλυκαιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας της HCV με αντιικά άμεσης δράσης. Τα επίπεδα γλυκόζης των διαβητικών ασθενών, οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία με αντιικά άμεσης δράσης πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδίως τους πρώτους 3 μήνες, και, αν χρειαστεί, να τροποποιείται η αντιδιαβητική θεραπευτική τους αγωγή. Ο ιατρός που έχει αναλάβει την αντιδιαβητική θεραπεία του ασθενούς πρέπει να ενημερώνεται για την έναρξη της θεραπείας με αντιικά άμεσης δράσης.

Συνυπάρχουσα HCV/HBV (ιός της ηπατίτιδας Β) λοίμωξη

Περιστατικά επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), μερικά από τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τον θάνατο, έχουν αναφερθεί στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αντιικούς παράγοντες άμεσης δράσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV/HCV λοίμωξη διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης της HBV και κατά συνέπεια θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Θεραπεία ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε άμεσης δράσης αντιικά για HCV

Σε ασθενείς οι οποίοι αποτυγχάνουν σε θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir, επιλογή αντοχής μεταλλάξεων στην NS5A οι οποίες μειώνουν σημαντικά την ευαισθησία στο ledipasvir, παρατηρείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 5.1). Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τέτοιες μεταλλάξεις στην NS5A δεν αναστρέφονται στη μακροχρόνια παρακολούθηση. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της επαναληπτικής θεραπείας ασθενών οι οποίοι έχουν αποτύχει με το ledipasvir/sofosbuvir με επακόλουθη αγωγή η οποία περιέχει έναν αναστολέα NS5A. Ομοίως, επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των αναστολέων πρωτεάσης NS3/4A σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία που περιείχε έναν αναστολέα πρωτεάσης NS3/4A. Τέτοιοι ασθενείς μπορεί επομένως να εξαρτώνται από άλλες κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων για την κάθαρση της HCV λοίμωξης. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να εξετάζεται πιο παρατεταμένη θεραπεία για ασθενείς με αμφίβολες επακόλουθες επιλογές επαναληπτικής θεραπείας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα δεδομένα για την ασφάλεια είναι περιορισμένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) και με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση. Το Harvoni μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτούς τους ασθενείς χωρίς αναπροσαρμογή της δόσης όταν δεν είναι διαθέσιμες άλλες σχετικές θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2). Όταν το Harvoni χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με

ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) < 50 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2).

Ενήλικες με μη αντιροπούμενη κίρρωση και/ή σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος ή μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Η αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbuvir σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 5 και γονότυπου 6 με μη αντιροπούμενη κίρρωση και/ή σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος ή μετά από μεταμόσχευση ήπατος δεν έχει διερευνηθεί. Η θεραπεία με το Harvoni πρέπει να καθοδηγείται από μια αξιολόγηση των ενδεχόμενων οφελών και κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Χρήση με μέτριους επαγωγείς της P-gr

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gr στο έντερο (π.χ. οξκαρβαζεπίνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του ledipasvir και του sofosbuvir στο πλάσμα, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Harvoni. Η συγχορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων δεν συνιστάται με το Harvoni (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρήση με ορισμένες αντιρετροϊκές αγωγές για τον HIV

Το Harvoni έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει την έκθεση στο tenofovir, ιδίως όταν χρησιμοποιείται μαζί με αγωγή για τον HIV που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate και ένα φαρμακοκινητικό ενισχυτή (ritonavir ή cobicistat). Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή δεν έχει τεκμηριωθεί. Θα πρέπει να εξετάζονται οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι και τα οφέλη που σχετίζονται με τη συγχορήγηση του Harvoni με το δισκίο συνδυασμού σταθερής δόσης που περιέχει elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή το tenofovir disoproxil fumarate χορηγούμενο σε συνδυασμό με έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV (π.χ. atazanavir ή darunavir), ιδίως σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Harvoni ταυτόχρονα με elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή με το tenofovir disoproxil fumarate και έναν ενισχυμένο αναστολέα πρωτεάσης του HIV πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το tenofovir. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate για συστάσεις σχετικά με τη νεφρική παρακολούθηση.

Χρήση με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής

Η συγχορήγηση του Harvoni και αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής (στατινών) μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της στατίνης, το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο μυοπάθειας και ραβδομύλυσης (βλ. παράγραφο 4.5).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Harvoni δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας < 3 ετών διότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Έκδοχα

Το Harvoni περιέχει την αζωχρωστική ουσία sunset yellow FCF (E110), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Περιέχει επίσης λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά φακελίσκο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καθώς το Harvoni περιέχει ledipasvir και sofosbuvir, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις που έχουν αναγνωριστεί με αυτές τις δραστικές ουσίες ξεχωριστά μπορούν να συμβούν με το Harvoni.

Δυναμικό του Harvoni να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το ledipasvir είναι *in vitro* αναστολέας του μεταφορέα φαρμάκων P-gr και της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και μπορεί να αυξήσει την εντερική απορρόφηση συγχορηγούμενων υποστρώματων αυτών των μεταφορέων.

Δυναμικό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν το Harvoni

Το ledipasvir και το sofosbuvir είναι υποστρώματα του μεταφορέα φαρμάκων P-gr και της BCRP ενώ ο GS-331007 δεν είναι.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της P-gr (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη και υπερίκο) μπορεί να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις του ledipasvir και του sofosbuvir στο πλάσμα οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του ledipasvir/sofosbuvir και επομένως αντενδείκνυνται μαζί με το Harvoni (βλ. παράγραφο 4.3). Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς της P-gr στο έντερο (π.χ. οξκαρβαζεπίνη) μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του ledipasvir και του sofosbuvir στο πλάσμα, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Harvoni. Η συγχορήγηση με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα δεν συνιστάται με το Harvoni (βλ. παράγραφο 4.4). Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την P-gr και/ή την BCRP μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του ledipasvir και του sofosbuvir στο πλάσμα χωρίς να αυξήσει τη συγκέντρωση του GS-331007 στο πλάσμα. Το Harvoni μπορεί να συγχορηγείται με αναστολείς της P-gr και/ή της BCRP. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων με το ledipasvir/sofosbuvir μεσολαβούμενες από τα ένζυμα του CYP450 ή της UGT1A1 δεν αναμένονται.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (*International Normalised Ratio*, INR), επειδή η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Harvoni.

Αντίκτυπος της θεραπείας με άμεσης δράσης αντιικά σε φάρμακα που μεταβολίζονται από το ήπαρ

Η φαρμακοκινητική των φαρμάκων που μεταβολίζονται από το ήπαρ (π.χ. ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως οι αναστολείς της καλσινευρίνης) ενδέχεται να επηρεαστεί από τις μεταβολές στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άμεσης δράσης αντιικά, οι οποίες σχετίζονται με την κάθαρση του ιού HCV.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Harvoni και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Ο Πίνακας 6 παρέχει έναν κατάλογο τεκμηριωμένων ή δυνητικά κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων (όπου το 90% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] της αναλογίας των γεωμετρικών μέσων ελαχίστων τετραγώνων [*geometric least-squares mean*, GLSM] ήταν μέσα σε «←→», εκτεινόταν πάνω από «↑» ή εκτεινόταν κάτω από «↓» τα προκαθορισμένα όρια ισοδυναμίας). Οι αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που περιγράφονται βασίζονται σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν είτε με το ledipasvir/sofosbuvir ή το ledipasvir και το sofosbuvir ως ξεχωριστοί παράγοντες είτε είναι προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων οι οποίες μπορεί να συμβούν με το ledipasvir/sofosbuvir. Ο πίνακας δεν είναι εξαντλητικός.

Πίνακας 6: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Harvoni και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ		
		Η διαλυτότητα του ledipasvir μειώνεται καθώς αυξάνεται το pH. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH αναμένεται να μειώσουν τη συγκέντρωση του ledipasvir.
<i>Αντιόξινα</i>		
π.χ. Υδροξείδιο του αργιλίου ή του μαγνησίου, ανθρακικό ασβέστιο	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Συνιστάται μεσοδιάστημα 4 ωρών μεταξύ της χορήγησης των αντιοξίνων και του Harvoni.
<i>Ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων</i>		
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση) ^γ / sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^δ Φαμοτιδίνη χορηγούμενη ταυτόχρονα με το Harvoni ^δ Σιμετιδίνη ^ε Νιζατιδίνη ^ε Ρανιτιδίνη ^ε	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) (Αύξηση στο γαστρικό pH)	Οι ανταγωνιστές των H ₂ -υποδοχέων μπορούν να χορηγούνται ταυτόχρονα με ή σε απόσταση από το Harvoni σε δόση η οποία δεν υπερβαίνει δόσεις συγκρίσιμες με τη φαμοτιδίνη 40 mg δύο φορές ημερησίως.
Φαμοτιδίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση) ^γ / sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^δ Φαμοτιδίνη χορηγούμενη 12 ώρες πριν από το Harvoni ^δ	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) (Αύξηση στο γαστρικό pH)	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
<i>Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων</i>		
<p>Ομεπραζόλη (20 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση)^γ/ sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση)^γ</p> <p>Ομεπραζόλη χορηγούμενη ταυτόχρονα με το Harvoni</p> <p>Λανσοπραζόλη^ε Ραβεπραζόλη^ε Παντοπραζόλη^ε Εσομεπραζόλη^ε</p>	<p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,89 (0,61-1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66-1,39)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,12 (0,88-1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80-1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,14 (1,01-1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96-1,12)</p> <p>(Αύξηση στο γαστρικό pH)</p>	<p>Μπορούν να χορηγηθούν δόσεις αναστολέα της αντλίας πρωτονίων συγκρίσιμες με ομεπραζόλη 20 mg ταυτόχρονα με το Harvoni. Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δεν πρέπει να λαμβάνονται πριν από το Harvoni.</p>
ΑΝΤΙΑΠΡΥΘΜΙΚΑ		
Αμιοδαρόνη	<p>Η επίδραση στις συγκεντρώσεις αμιοδαρόνης, sofosbuvir και ledipasvir είναι άγνωστη.</p>	<p>Η συγχορήγηση αμιοδαρόνης με ένα σχήμα που περιέχει sofosbuvir μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή συμπτωματική βραδυκαρδία. Να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες. Συνιστάται στενή παρακολούθηση όταν το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται μαζί με Harvoni (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).</p>
Διγοξίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↑ Διγοξίνη ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Αναστολή της P-gp)</p>	<p>Η συγχορήγηση του Harvoni με διγοξίνη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της διγοξίνης. Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων της διγοξίνης όταν συγχορηγείται με το Harvoni.</p>
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
Ετεξιλική δαβιγατράνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↑ Δαβιγατράνη ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Αναστολή της P-gp)</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση, αναζήτηση σημείων αιμορραγίας και αναιμίας, όταν η ετεξιλική δαβιγατράνη συγχορηγείται με το Harvoni. Μια δοκιμασία πήξης βοηθά να αναγνωριστούν οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας λόγω αυξημένης έκθεσης στη δαβιγατράνη.</p>
Ανταγωνιστές της βιταμίνης K	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της INR με όλους τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Αυτό οφείλεται στις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Harvoni.</p>
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	<p>Το Harvoni αντενδείκνυται μαζί με φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη (βλ. παράγραφο 4.3).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Καρβαμαζεπίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir</p> <p><i>Παρατηρήθηκε:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,52 (0,43, 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46, 0,59) C_{min} (ΔΕ)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97, 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94, 1,04) C_{min} (ΔΕ)</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	Το Harvoni αντενδείκνυται μαζί με καρβαμαζεπίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
Οξκαρβαζεπίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	Η συγχορήγηση του Harvoni με οξκαρβαζεπίνη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ledipasvir και sofosbuvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Harvoni. Τέτοια συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
ANTIMYKOBAKTHPIAKA		
Ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση) ^δ	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: Ριφαμπικίνη ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Παρατηρήθηκε:</i> Ledipasvir ↓ C_{max} 0,65 (0,56-0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36-0,48)</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	Το Harvoni αντενδείκνυται μαζί με τη ριφαμπικίνη (βλ. παράγραφο 4.3).
Ριφαμπικίνη (600 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^δ	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: Ριφαμπικίνη ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Παρατηρήθηκε:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19-0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24-0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14-1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88-1,03)</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	
Ριφαμπουτίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir</p> <p><i>Παρατηρήθηκε:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,64 (0,53, 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63, 0,91) C_{min} (ΔΕ)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03, 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95, 1,12) C_{min} (ΔΕ)</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	Το Harvoni αντενδείκνυται μαζί με ριφαμπουτίνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Ριφαπεντίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p><i>Αναμένεται:</i></p> <p>↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	<p>Η συγχορήγηση του Harvoni με ριφαπεντίνη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ledipasvir και sofosbuvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Harvoni. Τέτοια συγχορήγηση δεν συνιστάται.</p>
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
<p>Μιδαζολάμη (2,5 mg εφάπαξ δόση)/ ledipasvir (90 mg εφάπαξ δόση)</p> <p>Ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)</p>	<p><i>Παρατηρήθηκε:</i></p> <p>Μιδαζολάμη ↔ C_{max} 1,07 (1,00, 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95, 1,04) (Αναστολή του CYP3A)</p> <p>Μιδαζολάμη ↔ C_{max} 0,95 (0,87, 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84, 0,95) (Επαγωγή του CYP3A)</p> <p><i>Αναμένεται:</i></p> <p>↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή της μιδαζολάμης.</p>
ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ		
<p>Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)^γ/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως)^δ</p>	<p>Efavirenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79-0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84-0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83-0,99)</p> <p>Emtricitabine ↔ C_{max} 1,08 (0,97-1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98-1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98-1,11)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56-2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77-2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32-2,97)</p> <p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59-0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59-0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57-0,76)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87-1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81-1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76-0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83-0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02-1,13)</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Emtricitabine/ ριλπιβιρίνη/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 25 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	<p>Emtricitabine ↔ C_{max} 1,02 (0,98-1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02-1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97-1,15)</p> <p>Ριλπιβιρίνη ↔ C_{max} 0,97 (0,88-1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94-1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03-1,21)</p> <p>Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25-1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31-1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74-2,10)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95-1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02-1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08-1,25)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93-1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01-1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01-1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11-1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13-1,24)</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή της emtricitabine/ ριλπιβιρίνης/ tenofovir disoproxil fumarate.
Abacavir/ λαμβουδίνη (600 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	<p>Abacavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87-0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85-0,94)</p> <p>Λαμβουδίνη ↔ C_{max} 0,93 (0,87-1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90-0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05-1,20)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01-1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10-1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17-1,36)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85-1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09-1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94-1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01-1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01-1,14)</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του abacavir/ λαμβουδίνης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
ΑΝΤΙΪΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ ΤΟΥ HIV		
Atazanavir ενισχυμένο με ritonavir (300 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^γ / sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^{γ, δ}	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00-1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25-1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58-1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78-2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89-2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08-2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88-1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02-1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08-1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18-1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21-1,36)</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του atazanavir (ενισχυμένου με ritonavir).</p> <p>Για το συνδυασμό του tenofovir/emtricitabine + atazanavir/ritonavir, βλ. παρακάτω.</p>
<p>Atazanavir ενισχυμένο με ritonavir (300 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)^γ/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως)^{γ, δ}</p> <p>Χορηγούμενο ταυτόχρονα^{στ}</p>	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99-1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18-1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45-1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79-0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89-1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27-1,64)</p> <p>Emtricitabine ↔ C_{max} 0,98 (0,94-1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97-1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96-1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37-1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29-1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38-1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54-1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74-2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91-2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88-1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02-1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12-1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25-1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34-1,49)</p>	<p>Όταν χορηγήθηκε με tenofovir disoproxil fumarate χρησιμοποιούμενο σε συνδυασμό με atazanavir/ritonavir, το Harvoni αύξησε τη συγκέντρωση του tenofovir.</p> <p>Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat) δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με συχνή νεφρική παρακολούθηση, αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές λύσεις (βλ. παράγραφο 4.4).</p> <p>Οι συγκεντρώσεις του atazanavir αυξάνονται επίσης, με κίνδυνο αύξησης των επιπέδων χολερυθρίνης/ίκτηρου. Αυτός ο κίνδυνος είναι ακόμη υψηλότερος εάν η ριμπαβρίνη χρησιμοποιείται ως μέρος της θεραπείας για HCV.</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Darunavir ενισχυμένο με ritonavir (800 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88-1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84-1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86-1,10)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34-1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28-1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29-1,51)</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του darunavir (ενισχυμένου με ritonavir).</p> <p>Για το συνδυασμό του tenofovir/emtricitabine + darunavir/ritonavir, βλ. παρακάτω.</p>
Darunavir ενισχυμένο με ritonavir (800 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως)	<p>Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94-1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94-1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78-0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10-1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12-1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90-1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18-1,30)</p>	
<p>Darunavir ενισχυμένο με ritonavir (800 mg/ 100 mg άπαξ ημερησίως) + emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)^{γ,δ}/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως)^{γ,δ}</p> <p>Χορηγούμενο ταυτόχρονα^{στ}</p>	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96-1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99-1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98-1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01-1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15-1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34-1,63)</p> <p>Emtricitabine ↔ C_{max} 1,02 (0,96-1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00-1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97-1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54-1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42-1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49-1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99-1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00-1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04-1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52-0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65-0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04-1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16-1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20-1,32)</p>	<p>Όταν χορηγείται με darunavir/ritonavir χρησιμοποιούμενο σε συνδυασμό με tenofovir disoproxil fumarate, το Harvoni αύξησε τη συγκέντρωση του tenofovir.</p> <p>Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat) δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με συχνή νεφρική παρακολούθηση, αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές λύσεις (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Lopinavir ενισχυμένο με ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Όταν χορηγείται με lopinavir/ritonavir χρησιμοποιούμενο σε συνδυασμό με tenofovir disoproxil fumarate, το Harvoni αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση του tenofovir.</p> <p>Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat) δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με συχνή νεφρική παρακολούθηση, αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές λύσεις (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
Tipranavir ενισχυμένο με ritonavir	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	<p>Η συγχορήγηση του Harvoni με tipranavir (ενισχυμένο με ritonavir) αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ledipasvir, οδηγώντας σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Harvoni. Η συγχορήγηση δεν συνιστάται.</p>
ΑΝΤΙΗΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ HIV: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΡΑΣΗΣ		
Raltegravir (400 mg δύο φορές ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	<p>Raltegravir ↓ C_{max} 0,82 (0,66-1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70-1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90-1,46)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 0,92 (0,85-1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84-1,00) ↔ C_{min} 0,89 (0,81-0,98)</p>	<p>Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του raltegravir.</p>
Raltegravir (400 mg δύο φορές ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	<p>Raltegravir ↓ C_{max} 0,57 (0,44-0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59-0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81-1,12)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,87 (0,71-1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82-1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99-1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97-1,08)</p>	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg άπαξ ημερησίως)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^γ	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Emtricitabine ↑ Tenofovir</p> <p><i>Παρατηρήθηκε:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82-0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95-1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23-1,49)</p> <p>Cobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18-1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49-1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47-5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51-1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64-1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76-2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14-1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21-1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22-1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41-1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47-1,59)</p>	<p>Όταν χορηγείται με elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate, το Harvoni αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση του tenofovir.</p> <p>Η ασφάλεια του tenofovir disoproxil fumarate στο περιβάλλον του Harvoni και ενός φαρμακοκινητικού ενισχυτή (π.χ. ritonavir ή cobicistat) δεν έχει τεκμηριωθεί.</p> <p>Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή με συχνή νεφρική παρακολούθηση, αν δεν υπάρχουν διαθέσιμες άλλες εναλλακτικές λύσεις (βλ. παράγραφο 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΒΟΤΑΝΩΝ		
Υπερικό	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Επαγωγή της P-gp)</p>	Το Harvoni αντενδείκνυται μαζί με το υπερικό (βλ. παράγραφο 4.3).
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ		
Ροσουβαστατίνη ^ς	<p>↑ Ροσουβαστατίνη</p> <p>(Αναστολή των μεταφορέων φαρμάκων OATP και BCRP)</p>	<p>Η συγχορήγηση του Harvoni με ροσουβαστατίνη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της ροσουβαστατίνης (αύξηση της AUC κατά αρκετές φορές), το οποίο συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης ραβδομύωσης. Η συγχορήγηση του Harvoni με ροσουβαστατίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).</p>

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Πραβαστατίνη ^ς	↑ Πραβαστατίνη	Η συγχορήγηση του Harvoni με πραβαστατίνη μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συγκέντρωση της πραβαστατίνης, το οποίο συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας. Συνιστάται κλινική και βιοχημική παρακολούθηση σε αυτούς τους ασθενείς και μπορεί να απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).
Άλλες στατίνες	<i>Αναμένεται:</i> ↑ Στατίνες	Αλληλεπιδράσεις δεν μπορούν να αποκλειστούν με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Όταν συγχορηγούνται με το Harvoni, θα πρέπει να εξετάζεται μια μειωμένη δόση των στατινών και θα πρέπει να αναλαμβάνεται προσεκτική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών (βλ. παράγραφο 4.4).
ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ		
Μεθαδόνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Ledipasvir	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή της μεθαδόνης.
Μεθαδόνη (Θεραπεία συντήρησης μεθαδόνης [30 έως 130 mg/ημερησίως])/sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	R-μεθαδόνη ↔ C _{max} 0,99 (0,85-1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85-1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77-1,14) S-μεθαδόνη ↔ 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)	
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
Κυκλοσπορίνη ^ς	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Κυκλοσπορίνη	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή της κυκλοσπορίνης κατά την έναρξη της συγχορήγησης. Στη συνέχεια, ενδέχεται να απαιτηθεί στενή παρακολούθηση και πιθανή αναπροσαρμογή της δόσης της κυκλοσπορίνης.
Κυκλοσπορίνη (600 mg εφάπαξ δόση)/sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^η	Κυκλοσπορίνη ↔ 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)	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική περιοχή	Επιδράσεις στα επίπεδα φαρμακευτικού προϊόντος. Αναλογία μέσων (90% διάστημα εμπιστοσύνης) για AUC, C _{max} , C _{min} ^{α,β}	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση με το Harvoni
Τακρόλιμους	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Ledipasvir	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Harvoni ή του τακρόλιμους κατά την έναρξη της συγχορήγησης. Στη συνέχεια, ενδέχεται να απαιτηθεί στενή παρακολούθηση και πιθανή αναπροσαρμογή της δόσης τακρόλιμους.
Τακρόλιμους (5 mg εφάπαξ δόση)/ sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση) ^η	Τακρόλιμους ↓ 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)	
ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
Νοργεστιμάτη/ αιθινυλοιστραδιόλη (νοργεστιμάτη 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ αιθινυλοιστραδιόλη 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Νορελγεστρομίνη ↔ C _{max} 1,02 (0,89-1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90-1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91-1,31) Νοργεστρέλη ↔ C _{max} 1,03 (0,87-1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82-1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81-1,23) Αιθινυλοιστραδιόλη ↑ C _{max} 1,40 (1,18-1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04-1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79-1,22)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης των από του στόματος αντισυλληπτικών.
Νοργεστιμάτη/ αιθινυλοιστραδιόλη (νοργεστιμάτη 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ αιθινυλοιστραδιόλη 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg άπαξ ημερησίως) ^δ	Νορελγεστρομίνη ↔ C _{max} 1,07 (0,94-1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92-1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89-1,28) Νοργεστρέλη ↔ C _{max} 1,18 (0,99-1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98-1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00-1,51) Αιθινυλοιστραδιόλη ↔ C _{max} 1,15 (0,97-1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94-1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80-1,23)	

- α. Αναλογία μέσων (90% CI) των φαρμακοκινητικών παραμέτρων των φαρμάκων που συγχωρηγούνται με ένα φαρμακευτικό προϊόν της μελέτης μεμονωμένα ή σε συνδυασμό και με τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα της μελέτης. Καμία επίδραση = 1,00.
- β. Όλες οι μελέτες αλληλεπιδράσεων πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές.
- γ. Χορηγούμενο ως Harvoni.
- δ. Όρια έλλειψης φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων 70-143%.
- ε. Αυτά είναι φάρμακα εντός κατηγορίας όπου μπορούν να προβλεφθούν παρόμοιες αλληλεπιδράσεις.
- στ. Η χορήγηση με χρονική καθυστέρηση (με απόσταση 12 ωρών) του atazanavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ή darunavir/ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate και Harvoni παρείχε παρόμοια αποτελέσματα.
- ζ. Αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε υπό την παρουσία ακόμα δύο αντιικών παραγόντων άμεσης δράσης.
- η. Όριο βιοϊσοδυναμίας/ισοδυναμίας 80-125%.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Όταν το Harvoni χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, απαιτείται εξαιρετική προσοχή προκειμένου να αποφευχθεί η κύηση σε γυναίκες ασθενείς και σε γυναίκες συντρόφους ανδρών ασθενών. Σημαντικές τερατογόνες και/ή εμβρυοκτόνες επιδράσεις έχουν καταδειχθεί σε όλα τα είδη ζώων που εκτέθηκαν στη ριμπαβιρίνη. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μορφή αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για μια χρονική περίοδο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, σύμφωνα με τις συστάσεις στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη για πρόσθετες πληροφορίες.

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση του ledipasvir, του sofosbuvir ή του Harvoni στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη με το ledipasvir ή το sofosbuvir σε αρουραίους και κουνέλια. Ωστόσο, δεν κατέστη δυνατό να εκτιμηθούν πλήρως τα όρια έκθεσης που επετεύχθησαν για το sofosbuvir στον αρουαίο σε σχέση με την αντίστοιχη έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Harvoni κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ledipasvir ή το sofosbuvir και οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση του ledipasvir και των μεταβολιτών του sofosbuvir στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, το Harvoni δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τους ανθρώπους για την επίδραση του Harvoni στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τοξικότητα του ledipasvir ή του sofosbuvir στη γονιμότητα.

Εάν η ριμπαβιρίνη συγχρησιμοποιείται με το Harvoni, ισχύουν οι αντενδείξεις όσον αφορά τη χρήση της ριμπαβιρίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού (βλ. επίσης την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη ριμπαβιρίνη).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Harvoni (χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη) δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, θα πρέπει να υποδεικνύεται στους ασθενείς ότι η κόπωση ήταν πιο συχνή σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας στους ενήλικες

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του Harvoni βασίστηκε κυρίως σε συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές μελέτες Φάσης 3 χωρίς ομάδα ελέγχου, στις οποίες 1.952 ασθενείς έλαβαν το Harvoni για 8, 12 ή 24 εβδομάδες (συμπεριλαμβανομένων 872 ασθενών, οι οποίοι έλαβαν Harvoni σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

Η αναλογία των ασθενών που διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 0%, < 1% και 1% για ασθενείς που έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir για 8, 12 και 24 εβδομάδες, αντίστοιχα και < 1%, 0% και 2% για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 8, 12 και 24 εβδομάδες, αντίστοιχα.

Στις κλινικές μελέτες, κόπωση και κεφαλαλγία ήταν πιο συχνές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Όταν το ledipasvir/sofosbuvir μελετήθηκε με τη ριμπαβιρίνη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου με τη θεραπεία συνδυασμού με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη ήταν συμβατές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ριμπαβιρίνης, χωρίς αύξηση της συχνότητας ή της σοβαρότητας των αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν αναγνωριστεί με το Harvoni (Πίνακας 7). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 7: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναγνωρίστηκαν με το Harvoni

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές	εξάνθημα
Μη γνωστή	αγγειοοίδημα
<i>Γενικές διαταραχές:</i>	
Πολύ συχνές	κόπωση

Ενήλικες με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος ή μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Το προφίλ ασφάλειας του ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη για 12 ή 24 εβδομάδες σε ενήλικες με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο και/ή εκείνους που βρίσκονται μετά από μεταμόσχευση ήπατος αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες ανοικτής επίσημανσης (SOLAR-1 και SOLAR-2). Δεν ανιχνεύθηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μεταξύ ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και/ή εκείνων που βρίσκονταν μετά από μεταμόσχευση ήπατος και οι οποίοι λάμβαναν ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη. Αν και ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, παρουσιάστηκαν πιο συχνά σε αυτήν τη μελέτη σε σύγκριση με μελέτες που απέκλεισαν μη αντιρροπούμενους ασθενείς και/ή ασθενείς που βρίσκονταν μετά από μεταμόσχευση ήπατος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν εκείνες που αναμένονται ως κλινικά επακόλουθα της προχωρημένης ηπατικής νόσου και/ή της μεταμόσχευσης ή ήταν συμβατές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ριμπαβιρίνης (βλ. παράγραφο 5.1 για λεπτομέρειες αυτής της μελέτης).

Μειώσεις της αιμοσφαιρίνης έως < 10 g/dl και < 8,5 g/dl κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσιάστηκαν στο 39% και 13% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbunivir με ριμπαβιρίνη, αντίστοιχα. Η ριμπαβιρίνη διακόπηκε στο 15% των ασθενών.

7% των ληπτών μεταμόσχευσης ήπατος είχαν τροποποίηση των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων τους.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Το σχήμα ledipasvir/sofosbunivir χορηγήθηκε για 12 εβδομάδες σε 18 ασθενείς με CHC γονότυπου 1 και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε μία μελέτη ανοικτής επισήμανσης (Μελέτη 0154). Σε αυτό το περιορισμένο σύνολο κλινικών δεδομένων για την ασφάλεια, το ποσοστό ανεπιθύμητων συμβάντων και θανάτων δεν ήταν εμφανώς αυξημένο σε σχέση με το αναμενόμενο σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Η ασφάλεια του Harvoni αξιολογήθηκε σε μία μη ελεγχόμενη μελέτη 12 εβδομάδων όπου συμμετείχαν 95 ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση (Μελέτη 4063). Σε αυτό το περιβάλλον, η έκθεση του μεταβολίτη του sofosbunivir GS-331007 αυξάνεται κατά 20 φορές, υπερβαίνοντας τα επίπεδα, στα οποία έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε προκλινικές δοκιμές. Σε αυτό το περιορισμένο σύνολο κλινικών δεδομένων για την ασφάλεια, το ποσοστό ανεπιθύμητων συμβάντων και θανάτων δεν ήταν εμφανώς αυξημένο σε σχέση με το αναμενόμενο σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Harvoni σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω βασίζονται σε δεδομένα από κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης Φάσης 2 (μελέτη 1116), στην οποία εντάχθηκαν 226 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbunivir για 12 ή 24 εβδομάδες ή ledipasvir/sofosbunivir συν ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν συμβατές με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες του ledipasvir/sofosbunivir σε ενήλικες (βλέπε Πίνακα 7).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακές αρρυθμίες

Έχουν σημειωθεί περιστατικά σοβαρής βραδυκαρδίας και καρδιακού αποκλεισμού όταν το Harvoni χορηγείται με αμιοδαρόνη ή/και με άλλα φάρμακα που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Δερματικές διαταραχές

Μη γνωστή συχνότητα: σύνδρομο Stevens-Johnson

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι υψηλότερες τεκμηριωμένες δόσεις του ledipasvir και sofosbunivir ήταν 120 mg δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες και μία εφάπαξ δόση 1.200 mg, αντίστοιχα. Σε αυτές τις μελέτες με υγιείς εθελοντές, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα συγκεκριμένα επίπεδα δόσης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε συχνότητα και σοβαρότητα με εκείνες που αναφέρθηκαν στις ομάδες θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Οι επιδράσεις υψηλότερων δόσεων είναι μη γνωστές.

Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με το Harvoni. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία τοξικότητας. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Harvoni συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων, καθώς και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική απομάκρυνση του ledipasvir καθώς το ledipasvir συνδέεται σε υψηλό βαθμό στην πρωτεΐνη πλάσματος. Η αιμοδιύλιση μπορεί να απομακρύνει αποτελεσματικά τον επικρατέστερο κυκλοφορούντα μεταβολίτη του sofosbuvir, GS-331007, με ποσοστό εξαγωγής 53%.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άμεσης δράσης αντιικά, κωδικός ATC: J05AP51

Μηχανισμός δράσης

Το ledipasvir είναι ένας αναστολέας του HCV που στοχεύει την πρωτεΐνη HCV NS5A, η οποία είναι απαραίτητη τόσο για την αντιγραφή του RNA όσο και για τη συγκρότηση βιρίων του HCV. Η βιοχημική επιβεβαίωση της αναστολής της NS5A από το ledipasvir δεν είναι επί του παρόντος δυνατή, καθώς η NS5A δεν έχει ενζυματική λειτουργία. *In vitro* μελέτες επιλογής αντοχής και διασταυρούμενης αντοχής υποδεικνύουν ότι το ledipasvir στοχεύει την NS5A ως τρόπο δράσης του.

Το sofosbuvir είναι ένας παν-γονοτυπικός αναστολέας της HCV NS5B RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης, η οποία είναι απαραίτητη για την ιική αντιγραφή. Το sofosbuvir είναι ένα νουκλεοτιδικό προφάρμακο που υπόκειται σε ενδοκυτταρικό μεταβολισμό για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό ανάλογο ουριδίνης (GS-461203), το οποίο μπορεί να ενσωματωθεί στο HCV RNA από την NS5B πολυμεράση και λειτουργεί ως τερματιστής αλύσου. Το GS-461203 (ο ενεργός μεταβολίτης του sofosbuvir) δεν είναι ούτε αναστολέας των πολυμερασών του ανθρώπινου DNA και RNA ούτε αναστολέας της πολυμεράσης του μιτοχονδριακού RNA.

Αντιική δράση

Οι τιμές EC_{50} του ledipasvir και του sofosbuvir έναντι των πλήρους μήκους ή χμιαϊκών ρεπλικονίων που κωδικοποιούν αλληλουχίες NS5A και NS5B από κλινικά απομονώματα περιγράφονται στον Πίνακα 8. Η παρουσία 40% ανθρώπινου ορού δεν είχε καμία επίδραση στην αντι-HCV δράση του sofosbuvir αλλά μείωσε την αντι-HCV δράση του ledipasvir κατά 12 φορές έναντι των ρεπλικονίων HCV γονότυπου 1a.

Πίνακας 8: Δράση του ledipasvir και του sofosbuvir έναντι χμιαϊκών ρεπλικονίων

Γονότυπος ρεπλικονίων	Δράση του ledipasvir (EC_{50} , nM)		Δράση του sofosbuvir (EC_{50} , nM)	
	Σταθερά ρεπλικόνια	Παροδικά ρεπλικόνια NS5A Διάμεση (εύρος) ^a	Σταθερά ρεπλικόνια	Παροδικά ρεπλικόνια NS5B Διάμεση (εύρος) ^a
Γονότυπος 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Γονότυπος 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Γονότυπος 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Γονότυπος 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Γονότυπος 3a	168	-	50	81 (24-181)
Γονότυπος 4a	0,39	-	40	-
Γονότυπος 4d	0,60	-	-	-
Γονότυπος 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Γονότυπος 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Γονότυπος 6e	264 ^b	-	-	-

- α. Παροδικά ρεπλικόνια που φέρουν NS5A ή NS5B από απομονώματα ασθενούς.
β. Τα χιμαιρικά ρεπλικόνια που φέρουν γονίδια NS5A από το γονότυπο 2b, 5a, 6a και 6e χρησιμοποιήθηκαν για τις δοκιμές του ledipasvir ενώ τα χιμαιρικά ρεπλικόνια που φέρουν γονίδια NS5B από το γονότυπο 2b, 5a ή 6a χρησιμοποιήθηκαν για τις δοκιμές του sofosbuvir.

Αντοχή

Σε καλλιέργεια κυττάρων

Ρεπλικόνια HCV με μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων για το γονότυπο 1a και 1b. Μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir συσχετίστηκε με την κύρια υποκατάσταση Y93H της NS5A τόσο στο γονότυπο 1a όσο και στον 1b. Επιπλέον, μια υποκατάσταση Q30E αναπτύχθηκε στα ρεπλικόνια γονότυπου 1a. Η κατευθυνόμενη -ως προς τη θέση- μεταλλαξίγνεση των NS5A RAVs κατέδειξε ότι οι υποκαταστάσεις που επιφέρουν μεταβολή > 100 και ≤ 1.000 φορές στην ευαισθησία στο ledipasvir είναι οι Q30H/R, L31I/M/V, P32L και Y93T στο γονότυπο 1a και οι P58D και Y93S στο γονότυπο 1b, ενώ οι υποκαταστάσεις που επιφέρουν μεταβολή > 1.000 φορές είναι οι M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S στο γονότυπο 1a και οι A92K και Y93H στο γονότυπο 1b.

Ρεπλικόνια HCV με μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων για πολλαπλούς γονότυπους συμπεριλαμβανομένων των 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a και 6a. Μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir συσχετίστηκε με την κύρια υποκατάσταση S282T της NS5B σε όλους τους γονότυπους ρεπλικονίων που εξετάστηκαν. Η κατευθυνόμενη -ως προς τη θέση- μεταλλαξίγνεση της υποκατάστασης S282T στα ρεπλικόνια 8 γονότυπων επέφερε κατά 2 έως 18 φορές μειωμένη ευαισθησία στο sofosbuvir και μείωσε την ικανότητα ιικής αντιγραφής κατά 89% έως 99% σε σύγκριση με τον αντίστοιχο μη μεταλλαγμένο τύπο.

Σε κλινικές μελέτες – Ενήλικες-Γονότυπος 1

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση ασθενών που έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir σε μελέτες Φάσης 3 (ION-3, ION-1 και ION-2), 37 ασθενείς (29 με γονότυπο 1a και 8 με γονότυπο 1b) πληρούσαν τις προϋποθέσεις για ανάλυση της αντοχής λόγω ιολογικής αποτυχίας ή πρόωμης διακοπής του φαρμάκου της μελέτης και τα οποία είχαν HCV RNA > 1.000 IU/ml. Δεδομένα βαθιάς αλληλούχισης (οριακή τιμή προσδιορισμού 1%) NS5A και NS5B μετά την έναρξη ήταν διαθέσιμα για 37/37 και 36/37 ασθενείς, αντίστοιχα.

Παραλλαγές της NS5A συσχετιζόμενες με την αντοχή (RAVs) παρατηρήθηκαν σε απομονώματα μετά την έναρξη από 29/37 ασθενείς (22/29 γονότυπου 1a και 7/8 γονότυπου 1b) που δεν πέτυχαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (*sustained virologic response*, SVR). Από τους 29 ασθενείς με γονότυπο 1a οι οποίοι πληρούσαν τις προϋποθέσεις για έλεγχο αντοχής, 22/29 (76%) ασθενείς είχαν μία ή περισσότερες NS5A RAVs στις θέσεις K24, M28, Q30, L31, S38 και Y93 κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας, ενώ στους υπόλοιπους 7/29 ασθενείς δεν ανιχνεύθηκαν NS5A RAVs κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας. Οι πιο συχνές παραλλαγές ήταν οι Q30R, Y93H και L31M. Από τους 8 ασθενείς με γονότυπο 1b οι οποίοι πληρούσαν τις προϋποθέσεις για έλεγχο αντοχής, 7/8 (88%) είχαν μία ή περισσότερες NS5A RAVs στις θέσεις L31 και Y93 κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας, ενώ 1/8 ασθενείς δεν είχαν NS5A RAVs κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας. Η πιο συχνή παραλλαγή ήταν η Y93H. Μεταξύ των 8 ασθενών οι οποίοι δεν είχαν NS5A RAVs κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας, 7 ασθενείς έλαβαν 8 εβδομάδες θεραπείας (n = 3 με ledipasvir/sofosbuvir, n = 4 με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη) και 1 ασθενής έλαβε ledipasvir/sofosbuvir για 12 εβδομάδες. Στις φαινοτυπικές αναλύσεις, απομονώματα μετά την έναρξη από ασθενείς που είχαν NS5A RAVs κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας κατέδειξαν κατά 20 έως τουλάχιστον 243 φορές (η υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε) μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir. Η κατευθυνόμενη -ως προς τη θέση- μεταλλαξίγνεση της υποκατάστασης Y93H τόσο στο γονότυπο 1a όσο και στον 1b καθώς και η υποκατάσταση Q30R και L31M στο γονότυπο 1a επέφεραν υψηλά επίπεδα μειωμένης ευαισθησίας στο ledipasvir (μεταβολή στις τιμές EC₅₀ που κυμάνθηκε από 544 φορές έως 1.677 φορές).

Ανάμεσα σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο ή σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο είτε πριν ή μετά τη μεταμόσχευση (μελέτες SOLAR-1 και SOLAR-2), η υποτροπή συσχετίστηκε με την ανίχνευση ενός ή περισσότερων από τα NS5A RAVs: K24R, M28T,

Q30R/H/K, L31V, H58D και Y93H/C σε 12/14 ασθενείς γονότυπου 1a και L31M, Y93H/N σε 6/6 ασθενείς γονότυπου 1b.

Μια NS5B υποκατάσταση E237G ανιχνεύθηκε σε 3 ασθενείς (1 γονότυπου 1b και 2 γονότυπου 1a) σε μελέτες Φάσης 3 (ION-3, ION-1 και ION-2) και σε 3 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a στις μελέτες SOLAR-1 και SOLAR -2 τη στιγμή της υποτροπής. Η υποκατάσταση E237G έδειξε μια κατά 1,3-φορές μείωση στην ευαισθησία στο sofosbuvir στον προσδιορισμό ρεπλικονίων στον γονότυπο 1a. Η κλινική σημασία αυτής της υποκατάστασης είναι προς το παρόν άγνωστη.

Η συσχετιζόμενη με την ανοχή στο sofosbuvir υποκατάσταση S282T στην NS5B δεν ανιχνεύθηκε σε κανένα απομόνωμα ιολογικής αποτυχίας από τις μελέτες Φάσης 3. Ωστόσο, η υποκατάσταση NS5B S282T σε συνδυασμό με τις υποκαταστάσεις L31M, Y93H και Q30L της NS5A ανιχνεύθηκαν σε έναν ασθενή κατά το χρόνο της ιολογικής αποτυχίας μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας με το ledipasvir/sofosbuvir από μια μελέτη Φάσης 2 (LONESTAR). Αυτός ο ασθενής ακολούθως υποβλήθηκε σε επαναληπτική θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες και πέτυχε SVR μετά την επαναληπτική θεραπεία.

Στη μελέτη SIRIUS (βλ. «Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια», παρακάτω) 5 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. NS5A RAVs παρατηρήθηκαν κατά την υποτροπή σε 5/5 ασθενείς (για γονότυπο 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] και Q30R [n = 1], για γονότυπο 1b: Y93H [n = 3]).

Σε κλινικές μελέτες – Ενήλικες-Γονότυπος 2, 3, 4, 5 και 6

NS5A RAVs: Κανένας ασθενής με λοίμωξη γονότυπου 2 δεν παρουσίασε υποτροπή στην κλινική μελέτη και ως εκ τούτου δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με NS5A RAVs κατά τον χρόνο της αποτυχίας.

Σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 που παρουσίασαν ιολογική αποτυχία, η ανάπτυξη NS5A RAVs (συμπεριλαμβανομένου του εμπλουτισμού των RAVs που ήταν παρούσες κατά την έναρξη) τυπικά δεν ανιχνεύθηκε κατά τον χρόνο της αποτυχίας (n = 17).

Στη λοίμωξη γονότυπου 4, 5 και 6, αξιολογήθηκαν μόνο μικροί αριθμοί ασθενών (συνολικά 5 ασθενείς με αποτυχία). Η υποκατάσταση Y93C της NS5A εμφανίστηκε στον HCV από 1 ασθενή (γονότυπος 4), ενώ NS5A RAVs που ήταν παρούσες κατά την έναρξη παρατηρήθηκαν κατά τον χρόνο της αποτυχίας σε όλους τους ασθενείς. Στη μελέτη SOLAR-2, ένας ασθενής με γονότυπο 4d ανέπτυξε υποκατάσταση NS5B E237G τη στιγμή της υποτροπής. Η κλινική σημασία αυτής της υποκατάστασης είναι προς το παρόν άγνωστη.

NS5B RAVs: Η υποκατάσταση S282T της NS5B εμφανίστηκε στον HCV από 1/17 αποτυχίες γονότυπου 3, και στον HCV από 1/3, 1/1 και 1/1 αποτυχίες γονότυπου 4, 5 και 6, αντίστοιχα.

Επίδραση των παραλλαγών του HCV συσχετιζόμενων με την ανοχή κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας

Ενήλικες-Γονότυπος 1

Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ προϋπαρχουσών NS5A RAVs κατά την έναρξη και της έκβασης της θεραπείας. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Φάσης 3, 16% των ασθενών είχαν NS5A RAVs κατά την έναρξη που αναγνωρίστηκαν μέσω αλληλούχισης πληθυσμού ή βαθιάς αλληλούχισης ανεξαρτήτως υποτύπου. Οι NS5A RAVs κατά την έναρξη ήταν δυσανάλογα υψηλές σε ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν υποτροπή στις μελέτες Φάσης 3 (βλ. «Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια»).

Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir (χωρίς ριμπαβιρίνη) σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (σκέλος 1 της μελέτης ION-2) 4/4 ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη που επέφεραν μεταβολή του ledipasvir \leq 100 φορές πέτυχαν SVR. Για το ίδιο σκέλος θεραπείας, ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη που επέφεραν μεταβολή $>$ 100 φορές,

υποτροπή παρουσιάστηκε σε 4/13 (31%), σε σύγκριση με 3/95 (3%) σε εκείνους χωρίς οποιεσδήποτε RAVs ή RAVs κατά την έναρξη που να επέφεραν μεταβολή ≤ 100 φορές.

Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία (SIRIUS, n = 77), 8/8 ασθενείς με NS5A RAVs κατά την έναρξη που επέφεραν > 100 φορές μειωμένη ευαισθησία στο ledipasvir πέτυχαν SVR12.

Ανάμεσα στους ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (μελέτες SOLAR-1 και SOLAR-2), δεν έλαβε χώρα υποτροπή σε ασθενείς με έναρξη NS5A RAVs (n = 23) μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη. Ανάμεσα στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (πριν και μετά τη μεταμόσχευση) 4/16 (25%) ασθενείς με NS5A RAVs που παρουσιάζουν > 100-φορές αντοχή παρουσίασαν υποτροπή μετά από 12 εβδομάδες εβδομάδων με ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη σε σύγκριση με 7/120 (6 %) σε εκείνους χωρίς έναρξη NS5A RAVs ή RAVs που παρουσιάζουν πολλαπλή μεταβολή ≤ 100 .

Η ομάδα των NS5A RAVs που επέφεραν > 100 φορές μεταβολή και παρατηρήθηκε στους ασθενείς περιλάμβανε τις ακόλουθες υποκαταστάσεις στο γονότυπο 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) ή στο γονότυπο 1b (Y93H). Η αναλογία τέτοιων NS5A RAVs κατά την έναρξη που παρατηρήθηκαν μέσω βαθιάς αλληλούχισης κυμάνθηκε από πολύ χαμηλή (οριακή τιμή για τον προσδιορισμό = 1%) έως υψηλή (κύριο μέρος του πληθυσμού πλάσματος).

Η συσχετιζόμενη με την αντοχή στο sofosbuvir υποκατάσταση S282T δεν ανιχνεύθηκε στην αλληλουχία NS5B κατά την έναρξη σε κανέναν ασθενή στις μελέτες Φάσης 3 μέσω αλληλούχισης πληθυσμού ή βαθιάς αλληλούχισης. SVR επετεύχθη και στους 24 ασθενείς (n = 20 με L159F+C316N, n = 1 με L159F και n = 3 με N142T) οι οποίοι είχαν παραλλαγές κατά την έναρξη συσχετιζόμενες με αντοχή στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς NS5B.

Ενήλικες-Γονότυπος 2, 3, 4, 5 και 6

Λόγω του περιορισμένου μεγέθους των μελετών, οι συνέπειες των NS5A RAVs κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας για ασθενείς με CHC γονότυπου 2, 3, 4, 5 ή 6 δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις εκβάσεις από την παρουσία ή την απουσία NS5A RAVs κατά την έναρξη.

Παιδιά

Η παρουσία NS5A ή/και NS5B RAVs προ της θεραπείας δεν επηρέασε την έκβαση της θεραπείας, καθώς όλα τα άτομα με RAVs προ της θεραπείας πέτυχαν SVR12 και SVR24. Ένα άτομο 8 ετών με HCV λοίμωξη γονότυπου 1a που δεν κατάφερε να πετύχει SVR12, δεν είχε RAV του νουκλεοσιδικού αναστολέα NS5A ή NS5B κατά την έναρξη και είχε εμφανιζόμενο RAV NS5A Y93H κατά την υποτροπή.

Διασταυρούμενη αντοχή

Το ledipasvir ήταν πλήρως δραστικό έναντι της συσχετιζόμενης με την αντοχή στο sofosbuvir υποκατάστασης S282T στην NS5B ενώ όλες οι συσχετιζόμενες με την αντοχή στο ledipasvir υποκαταστάσεις στην NS5A ήταν πλήρως ευαίσθητες στο sofosbuvir. Τόσο το sofosbuvir όσο και το ledipasvir ήταν πλήρως δραστικά έναντι υποκαταστάσεων που συσχετίζονται με αντοχή σε άλλα άμεσης δράσης αντιικά με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, όπως μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς NS5B και οι αναστολείς πρωτεάσης NS3. Υποκαταστάσεις NS5A που επιφέρουν αντοχή στο ledipasvir μπορεί να μειώσουν την αντιική δράση άλλων αναστολέων NS5A.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] αξιολογήθηκε σε τρεις μελέτες Φάσης 3 ανοικτής επισημάνσης με δεδομένα διαθέσιμα για ένα σύνολο 1.950 ασθενών με CHC γονότυπου 1. Οι τρεις μελέτες Φάσης 3 περιλάμβαναν μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μη

κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (ION-3), μία μελέτη σε κίρρωτικούς και μη κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (ION-1) και μία μελέτη σε κίρρωτικούς και μη κίρρωτικούς ασθενείς που απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με αγωγή με βάση ιντερφερόνη, συμπεριλαμβανομένων αγωγών που περιείχαν έναν αναστολέα πρωτεάσης του HCV (ION-2). Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες είχαν αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Και οι τρεις μελέτες Φάσης 3 αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη.

Η διάρκεια της θεραπείας ήταν σταθερή σε κάθε μελέτη. Οι τιμές HCV RNA στον ορό μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με χρήση της δοκιμασίας COBAS TaqMan HCV (έκδοση 2.0), για χρήση με το «High Pure System». Ο προσδιορισμός είχε χαμηλότερο όριο ποσοτικοποίησης (*lower limit of quantification*, LLOQ) 25 IU/ml. SVR ήταν το κύριο τελικό σημείο για τον καθορισμό του ποσοστού ίασης του HCV, η οποία ορίστηκε ως HCV RNA χαμηλότερο από LLOQ στις 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες χωρίς κίρρωση – ION-3 (μελέτη 0108) – Γονότυπος 1

Η μελέτη ION-3 αξιολόγησε 8 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη και 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir σε πρωτοθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς με CHC γονότυπου 1. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 σε μία από τις τρεις ομάδες θεραπείας και διαστρωματώθηκαν με βάση το γονότυπο HCV (1a έναντι 1b).

Πίνακας 9: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ION-3

Διαμόρφωση ασθενών	LDV/SOF 8 εβδομάδες (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 εβδομάδες (n = 216)	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 216)	ΣΥΝΟΛΟ (n = 647)
Ηλικία (έτη): διάμεση (εύρος)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Ανδρικό φύλο	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Φυλή: Μαύροι/ Αφροαμερικανοί	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Λευκοί	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Γονότυπος 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^α
IL28CC γονότυπος	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Καθοριζόμενη μέσω FibroTest βαθμολογία Metavir^β</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)
Μη ερμηνεύσιμο	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

α. Ένας ασθενής στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF 8 εβδομάδων δεν είχε επιβεβαιωμένο υπότυπο γονότυπου 1.

β. Μη ελλείποντα αποτελέσματα FibroTest χαρτογραφήθηκαν στις βαθμολογίες Metavir σύμφωνα με: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Πίνακας 10: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη ION-3

	LDV/SOF 8 εβδομάδες (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 εβδομάδες (n = 216)	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>			
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/215	0/216	0/216
Υποτροπή ^α	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Άλλο ^β	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Γονότυπος</i>			
Γονότυπος 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Γονότυπος 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

β. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

Η θεραπεία 8 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir χωρίς ριμπαβιρίνη ήταν μη κατώτερη ως προς τη θεραπεία 8 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir με ριμπαβιρίνη (διαφορά θεραπείας: 0,9%, 95%, διάστημα εμπιστοσύνης: -3,9% έως 5,7%) και τη θεραπεία 12 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir (διαφορά θεραπείας: -2,3%, 97,5%, διάστημα εμπιστοσύνης: -7,2% έως 3,6%). Μεταξύ ασθενών με HCV RNA κατά την έναρξη < 6 εκατομμύρια IU/ml, το SVR ήταν 97% (119/123) με θεραπεία 8 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir και 96% (126/131) με θεραπεία 12 εβδομάδων του ledipasvir/sofosbuvir.

Πίνακας 11: Ποσοστά υποτροπής κατά τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ION-3, πληθυσμός ιολογικής αποτυχίας*

	LDV/SOF 8 εβδομάδες (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 εβδομάδες (n = 210)	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 211)
Φύλο			
Ανδρικό	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Γυναικείο	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
IL28 γονότυπος			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Μη CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
HCV RNA κατά την έναρξη^a			
HCV RNA < 6 εκατομμύρια IU/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥ 6 εκατομμύρια IU/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Οι ασθενείς που χάθηκαν από την παρακολούθηση ή που απέσυραν τη συγκατάθεσή τους αποκλείστηκαν.

α. Οι τιμές HCV RNA καθορίστηκαν με χρήση του προσδιορισμού TaqMan της Roche. Η τιμή HCV RNA ενός ασθενούς μπορεί να διαφέρει από επίσκεψη σε επίσκεψη.

Πρωτοθεραπευόμενοι ενήλικες με ή χωρίς κίρρωση – ION-1 (μελέτη 0102) – Γονότυπος 1

Η ION-1 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης η οποία αξιολόγησε 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη σε 865 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με CHC γονότυπου 1 συμπεριλαμβανομένων εκείνων με κίρρωση (τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1:1). Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης και το γονότυπο HCV (1a έναντι 1b).

Πίνακας 12: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ION-1

Διαμόρφωση ασθενών	LDV/SOF 12 εβδομάδ ες (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 εβδομάδ ες (n = 217)	LDV/SOF 24 εβδομάδ ες (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 εβδομάδ ες (n = 217)	ΣΥΝΟΛΟ (n = 865)
Ηλικία (έτη): διάμεση (εύρος)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Ανδρικό φύλο	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Φυλή: Μαύροι/ Αφροαμερικανοί	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Λευκοί	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Γονότυπος 1a ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC γονότυπος	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
Καθοριζόμενη μέσω FibroTest βαθμολογία Metavir^b					
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)
Μη ερμηνεύσιμο	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

α. Δύο ασθενείς στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF 12 εβδομάδων, ένας ασθενής στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδων, δύο ασθενείς στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF 24 εβδομάδων και δύο ασθενείς στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδων δεν είχαν επιβεβαιωμένο υπότυπο γονότυπου 1.

β. Μη ελλείποντα αποτελέσματα FibroTest χαρτογραφήθηκαν στις βαθμολογίες Metavir σύμφωνα με: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Πίνακας 13: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη ION-1

	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 217)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>				
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/213 ^α	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Υποτροπή ^β	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Άλλο ^γ	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Ποσοστά SVR για επιλεγμένες υποομάδες</i>				
<i>Γονότυπος</i>				
Γονότυπος 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Γονότυπος 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Κίρρωση^δ</i>				
Όχι	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Ναι	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

α. Ένας ασθενής αποκλείστηκε από το σκέλος θεραπείας LDV/SOF 12 εβδομάδων και ένας ασθενής αποκλείστηκε από το σκέλος θεραπείας LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδων καθώς και οι δύο ασθενείς είχαν λοίμωξη με CHC γονότυπου 4.

β. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

γ. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

δ. Ασθενείς με ελλείπουσα κατάσταση κίρρωσης αποκλείστηκαν από την ανάλυση υποομάδων.

Ενήλικες που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ή χωρίς κίρρωση – ION-2 (μελέτη 0109) – Γονότυπος 1

Η ION-2 ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης η οποία αξιολόγησε 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1:1) σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 με ή χωρίς κίρρωση οι οποίοι απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με αγωγή με βάση ιντερφερόνη, συμπεριλαμβανομένων αγωγών που περιείχαν έναν αναστολέα πρωτεάσης του HCV. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την παρουσία ή την απουσία κίρρωσης, το γονότυπο HCV (1a έναντι 1b) και την ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία για HCV (υποτροπή/ιολογική διαφυγή έναντι μη ανταπόκρισης).

Πίνακας 14: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ION-2

Διαμόρφωση ασθενών	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 εβδομάδες (n = 111)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 εβδομάδες (n = 111)	ΣΥΝΟΛΟ (n = 440)
Ηλικία (έτη): διάμεση (εύρος)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Ανδρικό φύλο	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Φυλή: Μαύροι/ Αφροαμερικανοί	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Λευκοί	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Γονότυπος 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Προηγούμενη θεραπεία για HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^α
Αναστολέας πρωτεάσης του HCV + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^α
IL28CC γονότυπος	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Καθοριζόμενη μέσω FibroTest βαθμολογία Metavir^β</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)
Μη ερμηνεύσιμο	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

- α. Ένας ασθενής στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF 24 εβδομάδων και ένας ασθενής στο σκέλος θεραπείας LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδων είχαν προηγουμένως αποτύχει σε θεραπεία με αγωγή βασισμένη σε μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη.
 β. Μη ελλείποντα αποτελέσματα FibroTest χαρτογραφήθηκαν στις βαθμολογίες Metavir σύμφωνα με: 0-0,31 = F0-F1, 0,32-0,58 = F2, 0,59-1,00 = F3-F4.

Πίνακας 15: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη ION-2

	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 111)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>				
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Υποτροπή ^α	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Άλλο ^β	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Ποσοστά SVR για επιλεγμένες υποομάδες</i>				
<i>Γονότυπος</i>				
Γονότυπος 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Γονότυπος 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Κίρρωση</i>				
Όχι	95% (83/87)	100% (88/88) ^γ	99% (85/86) ^γ	99% (88/89)
Ναι ^δ	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Προηγούμενη θεραπεία για HCV</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Αναστολέας πρωτεάσης του HCV + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

- α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.
 β. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).
 γ. Ασθενείς με ελλείπουσα κατάσταση κίρρωσης αποκλείστηκαν από την ανάλυση υποομάδων.
 δ. Βαθμολογία Metavir = 4 ή βαθμολογία Ishak ≥ 5 μέσω βιοψίας ήπατος ή βαθμολογία FibroTest > 0,75 και (APRI) > 2.

Ο Πίνακας 16 παρουσιάζει τα ποσοστά υποτροπής με τις αγωγές 12 εβδομάδων (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) για επιλεγμένες υποομάδες (βλ. επίσης την προηγούμενη παράγραφο «Επίδραση των παραλλαγών του HCV συσχετιζόμενων με την ανοχή κατά την έναρξη στην έκβαση της θεραπείας»). Σε μη κίρρωτικούς ασθενείς, υποτροπές συνέβησαν μόνο υπό την παρουσία NS5A RAVs κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir χωρίς ριμπαβιρίνη. Σε κίρρωτικούς ασθενείς, υποτροπές συνέβησαν και με τις δύο αγωγές και υπό την απουσία και παρουσία NS5A RAVs κατά την έναρξη.

Πίνακας 16: Ποσοστά υποτροπής για επιλεγμένες υποομάδες στη μελέτη ION-2

	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 111)	LDV/SOF 24 εβδομάδες (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 111)
Αριθμός ασθενών με ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας	108	111	109	110
<i>Κίρρωση</i>				
Όχι	5% (4/86) ^α	0% (0/88) ^β	0% (0/86) ^β	0% (0/88)
Ναι	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Παρουσία σχετιζόμενων με την αντοχή υποκαταστάσεων NS5A κατά την έναρξη^γ</i>				
Όχι	3% (3/91) ^δ	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^{στ}
Ναι	24% (4/17) ^ε	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

α. Αυτοί οι 4 μη κίρρωτικοί ασθενείς με υποτροπή είχαν όλοι πολυμορφισμούς NS5A σχετιζόμενους με την αντοχή κατά την έναρξη.

β. Ασθενείς με ελλείπουσα κατάσταση κίρρωσης αποκλείστηκαν από την ανάλυση υποομάδων.

γ. Η ανάλυση (μέσω βαθιάς αλληλούχισης) συμπεριέλαβε πολυμορφισμούς NS5A σχετιζόμενους με την αντοχή οι οποίοι επέφεραν > 2,5 φορές μεταβολή στην EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T και Y93C/F/H/N/S για HCV λοίμωξη γονότυπου 1a και L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K και Y93C/H/N/S για γονότυπου 1b).

δ. 3/3 από αυτούς τους ασθενείς είχαν κίρρωση.

ε. 0/4 από αυτούς τους ασθενείς είχαν κίρρωση.

στ. Ένας ασθενής που πέτυχε ικό φορτίο < LLOQ στο τέλος της θεραπείας είχε ελλείποντα δεδομένα NS5A κατά την έναρξη και αποκλείστηκε από την ανάλυση.

Ενήλικες που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με κίρρωση – SIRIUS – Γονότυπος 1

Η SIRIUS συμπεριέλαβε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση οι οποίοι αρχικά απέτυχαν σε θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (PEG-IFN) + ριμπαβιρίνη και στη συνέχεια απέτυχαν σε αγωγή που αποτελούνταν από πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη + έναν αναστολέα πρωτεάσης NS3/4A. Η κίρρωση καθορίστηκε μέσω βιοψίας, Fibroscan (> 12,5 kPa) ή FibroTest > 0,75 και δείκτη λόγου AST:αμοπετάλια (APRI) > 2.

Η μελέτη (διπλά τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο) αξιολόγησε 24 εβδομάδες θεραπείας ledipasvir/sofosbunivir (με εικονικό φάρμακο ριμπαβιρίνης) έναντι 12 εβδομάδων θεραπείας με ledipasvir/sofosbunivir με ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς στο τελευταίο σκέλος θεραπείας έλαβαν εικονικό φάρμακο (για ledipasvir/sofosbunivir και ριμπαβιρίνη) κατά την διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων, ακολουθούμενο από ενεργή τυφλοποιημένη θεραπεία κατά τη διάρκεια των ακόλουθων 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν με βάση το γονότυπο HCV (1a έναντι 1b) και την ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία (κατά πόσον είχε επιτευχθεί HCV RNA < LLOQ).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία ήταν 56 έτη (εύρος: 23 έως 77), 74% των ασθενών ήταν άνδρες, 97% ήταν λευκοί, 63% είχαν HCV λοίμωξη γονότυπου 1a, 94% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT).

Από τους 155 ασθενείς που εντάχθηκαν, 1 ασθενής διέκοψε τη θεραπεία ενώ λάμβανε εικονικό φάρμακο. Από τους υπόλοιπους 154 ασθενείς, ένα σύνολο 149 ασθενών πέτυχαν SVR12 και στις δύο ομάδες θεραπείας, 96% (74/77) των ασθενών στην ομάδα ledipasvir/sofosbunivir με ριμπαβιρίνη 12 εβδομάδων και 97% (75/77) των ασθενών στην ομάδα ledipasvir/sofosbunivir 24 εβδομάδων. Και οι 5 ασθενείς οι οποίοι δεν πέτυχαν SVR12 υποτροπίασαν αφού είχαν ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας (βλ. παράγραφο «Αντοχή» – «Σε κλινικές μελέτες» παραπάνω).

Ενήλικες που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία οι οποίοι απέτυχαν σε sofosbunivir + ριμπαβιρίνη ± PEG-IFN

Η αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbunivir σε ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως αποτύχει σε θεραπεία με sofosbunivir + ριμπαβιρίνη ± PEG-IFN υποστηρίζεται από δύο κλινικές μελέτες. Στη μελέτη 1118, 44 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1, συμπεριλαμβανομένων 12 κίρρωτικών ασθενών, οι οποίοι είχαν προηγουμένως αποτύχει σε αγωγή με sofosbunivir + ριμπαβιρίνη + PEG-IFN ή με sofosbunivir + ριμπαβιρίνη έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbunivir + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες: το SVR ήταν 100% (44/44). Στη μελέτη ION-4, εντάχθηκαν 13 ασθενείς με συνυπάρχουσα

HCV/HIV-1 λοίμωξη με γονότυπο 1, συμπεριλαμβανομένου 1 κίρρωτικού ασθενούς, οι οποίοι είχαν αποτύχει σε αγωγή με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη· το SVR ήταν 100% (13/13) μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir.

Ενήλικες με συνυπάρχουσα HCV/HIV λοίμωξη – ION-4

Η ION-4 ήταν μια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα 12 εβδομάδων θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir χωρίς ριμπαβιρίνη σε ασθενείς πρωτοθεραπευόμενους για HCV και ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με CHC γονότυπου 1 ή 4 με συνυπάρχουσα HIV-1 λοίμωξη. Οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με PEG-IFN + ριμπαβιρίνη ± έναν αναστολέα πρωτεάσης του HCV ή sofosbuvir + ριμπαβιρίνη ± PEG-IFN. Οι ασθενείς βρίσκονταν σε σταθερή αντιρετροϊκή θεραπεία για τον HIV-1 η οποία περιλάμβανε emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, χορηγούμενα με efavirenz, rilpivirine ή raltegravir.

Η διάμεση ηλικία ήταν 52 έτη (εύρος: 26 έως 72), 82% από τους ασθενείς ήταν άνδρες, 61% ήταν λευκοί, 34% ήταν μαύροι, 75% είχαν HCV λοίμωξη γονότυπου 1a, 2% είχαν λοίμωξη γονότυπου 4, 76% είχαν μη-CC IL28B αλληλία (CT ή TT), και 20% είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση. Πενήντα πέντε τοις εκατό (55%) των ασθενών είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

Πίνακας 17: Ποσοστά ανταπόκρισης στη μελέτη ION-4

	LDV/SOF 12 εβδομάδες (n = 335)
SVR	96% (321/335) ^α
<i>Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR</i>	
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	< 1% (2/335)
Υποτροπή ^β	3% (10/333)
Άλλο ^γ	< 1% (2/335)
<i>Ποσοστά SVR για επιλεγμένες υποομάδες</i>	
Ασθενείς με κίρρωση	94% (63/67)
Ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με κίρρωση	98% (46/47)

α. 8 ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 4 εντάχθηκαν στη μελέτη με 8/8 να έχουν επιτύχει SVR12.

β. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

γ. «Άλλο» συμπεριλαμβάνει ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR και δεν πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής αποτυχίας (π.χ. χάθηκαν από την παρακολούθηση).

Ενήλικες με συνυπάρχουσα HCV/HIV λοίμωξη – ERADICATE

Η ERADICATE ήταν μια μελέτη ανοικτής επισήμανσης για την αξιολόγηση 12 εβδομάδων θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir σε 50 ασθενείς με CHC γονότυπου 1 με συνυπάρχουσα λοίμωξη με τον HIV. Όλοι οι ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι στη θεραπεία για τον HCV χωρίς κίρρωση, 26% (13/50) των ασθενών ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με αντιρετροϊκή θεραπεία για τον HIV και 74% (37/50) των ασθενών λάμβαναν συγχρηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία για τον HIV. Κατά το χρόνο της ενδιάμεσης ανάλυσης, 40 ασθενείς έφθασαν 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία και το SVR12 ήταν 98% (39/40).

Ασθενείς σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος και μετά από μεταμόσχευση ήπατος – SOLAR-1 and SOLAR-2

Οι SOLAR-1 και SOLAR-2 ήταν δύο κλινικές μελέτες ανοικτής επισήμανσης, οι οποίες αξιολόγησαν 12 και 24 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής με ledipasvir/sofosbuvir σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς γονότυπων 1 και 4 που έχουν υποστεί λοίμωξη και HCV ασθενείς και που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και/ή έχουν μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. Οι δύο μελέτες ήταν πανομοιότυπες στον σχεδιασμό της μελέτης. Οι ασθενείς γράφτηκαν σε μία από τις επτά ομάδες με βάση την κατάσταση μεταμόσχευση ήπατος και τη σοβαρότητα της ηπατικής δυσλειτουργίας (βλέπε Πίνακα 18). Οι ασθενείς με σκορ CPT > 12 αποκλείστηκαν. Μέσα σε κάθε ομάδα, τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς σε αναλογία 1:1 για να λάβουν ledipasvir/sofosbuvir + ριμπαβιρίνη για 12 ή 24 εβδομάδες.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα αρχικά χαρακτηριστικά εξισορροπήθηκαν μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Από τους 670 ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αγωγή, η διάμεση ηλικία ήταν 59 έτη (εύρος: 21 έως 81 έτη)· το 77% των ασθενών ήταν άντρες· το 91% λευκοί· ο μέσος δείκτη μάζας σώματος ήταν 28 kg/m² (εύρος: 18 έως 49 kg/m²)· το 94% και το 6% είχαν γονότυπους 1 και 4 και μόλυνση HCV, αντίστοιχα· το 78% των ασθενών απέτυχε σε προηγούμενη θεραπεία HCV. Μεταξύ των ασθενών που είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση (προ- ή μετα-μόσχευμα), το 64% και το 36% ήταν CPT κατηγορίας B και C κατά τη διαλογή, αντίστοιχα, το 24% είχαν ένα αρχικό σκορ μοντέλου για το τελικό στάδιο ηπατικής νόσου (MELD = Model for End Stage Liver Disease) μεγαλύτερο από 15.

Πίνακας 18: Συνδυασμένα ποσοστά ανταπόκρισης (SVR12) στις μελέτες SOLAR-1 και SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες (n = 307)^{α,β}	LDV/SOF+RBV 24 εβδομάδες (n = 307)^{α,β}
	SVR	SVR
Πριν από μεταμόσχευση		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
Μετά από μεταμόσχευση		
Βαθμολογία Metavir F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A ^γ	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B ^γ	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C ^γ	57% (4/7)	78% (7/9)
FCH	100% (7/7)	100% (4/4)

α. Δώδεκα ασθενείς που υπέστησαν μεταμόσχευση πριν από την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία με HCV RNA <LLOQ στην τελευταία μέτρηση πριν από τη μεταμόσχευση αποκλείστηκαν.

β. Δύο ασθενείς που δεν είχαν μη αντιρροπούμενη κίρρωση και δεν είχαν επίσης λάβει μεταμόσχευση ήπατος αποκλείστηκαν λόγω αποτυχίας στην τήρηση των κριτηρίων ένταξης για οποιαδήποτε από τις ομάδες θεραπείας.

γ. CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = ινώδης χολοστατική ηπατίτιδα. CPT A = βαθμολογία CPT 5-6 (αντιρροπούμενη), CPT B = βαθμολογία CPT 7-9 (μη αντιρροπούμενη), CPT C = βαθμολογία CPT 10-12 (μη αντιρροπούμενη).

Σαράντα ασθενείς με γονότυπο 4 CHC εντάχθηκαν στις μελέτες SOLAR-1 και SOLAR-2, το SVR12 ήταν 92% (11/12) και 100% (10/10) σε ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση χωρίς μη αντιρροπούμενη κίρρωση και 60% (6/10) και 75% (6/8) σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (πριν και μετά την μεταμόσχευση ήπατος) που έτυχαν θεραπευτική αγωγή για 12 ή 24 εβδομάδες αντίστοιχα. Από τους 7 ασθενείς που απέτυχαν στην επίτευξη SVR12, τα 3 υποτροπίασαν, όλοι είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση και υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με ledipasvir/sofosbunivir + ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες.

Αλλαγές στη βαθμολογία MELD και CPT από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία αναλύθηκαν για όλους τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (πριν ή μετά τη μεταμόσχευση) που πέτυχαν το SVR12 και για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα (n = 123) για να εκτιμηθεί η επίδραση του SVR12 στην ηπατική λειτουργία.

Μεταβολή στη βαθμολογία MELD: Ανάμεσα σε εκείνους που επέτυχαν το SVR12 με 12 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής με ledipasvir/sofosbunivir + ριμπαβιρίνη, το 57% (70/123) και το 19% (23/123) παρουσίασαν βελτίωση ή καμία μεταβολή στη βαθμολογία MELD από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία, αντίστοιχα από τους 32 ασθενείς των οποίων η βαθμολογία MELD ήταν ≥ 15 στην έναρξη, το 59% (19/32) είχε μια βαθμολογία MELD <15 την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία. Η βελτίωση στις βαθμολογίες MELD που παρατηρήθηκε προερχόταν σε μεγάλο βαθμό από βελτιώσεις στην ολική χολερυθρίνη.

Μεταβολή στην βαθμολογία και κλάση CPT: Ανάμεσα σε εκείνους που επέτυχαν το SVR12 με 12 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής με ledipasvir/sofosbunivir + ριμπαβιρίνη, το 60% (74/123) και το 34% (42/123) παρουσίασαν βελτίωση ή καμία μεταβολή στη βαθμολογία CPT από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία, αντίστοιχα· από τους 32 ασθενείς που είχαν κίρρωση CPT C κατά την έναρξη, 53% (17/32) είχαν κίρρωση CPT B κατά την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία· από τους 88 ασθενείς οι οποίοι είχαν κίρρωση CPT B κατά την έναρξη, 25% (22/88) είχαν κίρρωση CPT A

κατά την εβδομάδα 12 μετά τη θεραπεία. Η βελτίωση στις βαθμολογίες CPT που παρατηρήθηκε προερχόταν σε μεγάλο βαθμό από βελτιώσεις στην ολική χολερυθρίνη και στη λευκοματίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στο γονότυπο 2, 3, 4, 5 και 6 (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
Το ledipasvir/sofosbuvir έχει αξιολογηθεί για τη θεραπεία λοίμωξης μη-γονότυπου 1 σε μικρές μελέτες Φάσης 2, όπως συνοψίζεται παρακάτω.

Στις κλινικές μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση, οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι ή με προηγούμενη θεραπευτική αποτυχία μετά τη θεραπεία με PEG-IFN + ριμπαβιρίνη +/- έναν αναστολέα πρωτεάσης του HCV.

Για λοίμωξη γονότυπου 2, 4, 5 και 6, η θεραπεία αποτελούταν από ledipasvir/sofosbuvir χωρίς ριμπαβιρίνη, χορηγούμενο για 12 εβδομάδες (Πίνακας 19). Για λοίμωξη γονότυπου 3, το ledipasvir/sofosbuvir χορηγήθηκε με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, επίσης για 12 εβδομάδες (Πίνακας 20).

Πίνακας 19: Ποσοστά ανταπόκρισης (SVR12) με το ledipasvir/sofosbuvir για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 2, 4, 5 και 6

Μελέτη	GT	n	TE ^α	SVR12		Υποτροπή ^β
				Συνολικά	Κίρρωση	
Μελέτη 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Μελέτη 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Μελέτη 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Μελέτη 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

α. TE: αριθμός ασθενών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

β. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

Πίνακας 20: Ποσοστά ανταπόκρισης (SVR12) σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 εβδομάδες		LDV/SOF 12 εβδομάδες	
	SVR	Υποτροπή ^α	SVR	Υποτροπή ^α
<i>Πρωτοθεραπευόμενοι</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Ασθενείς με κίρρωση	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Ασθενείς χωρίς κίρρωση	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Ασθενείς με κίρρωση	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: δεν έχει μελετηθεί.

α. Ο παρονομαστής για υποτροπή είναι ο αριθμός των ασθενών με HCV RNA < LLOQ κατά την τελευταία τους αξιολόγηση υπό θεραπεία.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η Μελέτη 0154 ήταν μία ανοιχτής επισήμανσης κλινική μελέτη, η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των 12 εβδομάδων θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir σε 18 ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν απαιτεί διύλιση. Κατά την αρχική εκτίμηση, δύο ασθενείς είχαν κίρρωση και ο μέσος eGFR ήταν 24,9 ml/min (εύρος: 9,0 – 39,6). Το SVR12 επετεύχθη σε 18/18 ασθενείς.

Η Μελέτη 4063 ήταν μία κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης τριών σκελών, η οποία αξιολόγησε τις 8, 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας με ledipasvir/sofosbuvir σε συνολικά 95 ασθενείς με CHC γονότυπου 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) ή 6 (2%) και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση: 45 πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 χωρίς κίρρωση έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir για 8 εβδομάδες. 31 ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία και ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 2, 5 και 6, πρωτοθεραπευόμενοι ή

που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία χωρίς κίρρωση έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir για 12 εβδομάδες και 19 ασθενείς με λοίμωξη από HCV γονότυπου 1, 2 και 4 με αντιρροπούμενη κίρρωση έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir για 24 εβδομάδες. Από τους 95 συνολικά ασθενείς, κατά την έναρξη, 20% των ασθενών είχαν κίρρωση, 22% είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία, 21% είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, 92% υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση και 8% υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή διύλιση· η μέση διάρκεια της θεραπείας με διύλιση ήταν 11,5 έτη (εύρος: 0,2 έως 43,0 έτη). Τα ποσοστά SVR για τις ομάδες θεραπείας 8, 12 και 24 εβδομάδων με ledipasvir/sofosbuvir ήταν 93% (42/45), 100% (31/31) και 79% (15/19), αντίστοιχα. Από τους 7 ασθενείς που δεν πέτυχαν SVR12, κανένας δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία ή υποτροπή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του ledipasvir/sofosbuvir σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών και άνω με HCV λοίμωξη αξιολογήθηκε σε κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης Φάσης 2, στην οποία εντάχθηκαν 226 ασθενείς, 221 ασθενείς με CHC γονότυπου 1, 2 ασθενείς με CHC γονότυπου 3 και 3 ασθενείς με CHC γονότυπου 4 (μελέτη 1116) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών:

Η θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir αξιολογήθηκε σε 100 ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών με HCV λοίμωξη γονότυπου 1. Συνολικά 80 ασθενείς (n=80) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι, ενώ 20 ασθενείς (n=20) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir για 12 εβδομάδες.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα μεταξύ των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών και των ασθενών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Η διάμεση ηλικία ήταν 15 έτη (εύρος: 12 έως 17), 63% των ασθενών ήταν γυναίκες, 91% ήταν λευκοί, 7% ήταν μαύροι και 2% ήταν Ασιάτες. 13% ήταν ισπανόφωνοι/λατινοαμερικάνοι. Το μέσο σωματικό βάρος ήταν 61,3 kg (εύρος: 33,0 έως 126,0 kg), 55% είχαν επίπεδα HCV RNA κατά την έναρξη μεγαλύτερα από ή ίσα με 800.000 IU/ml, 81% είχαν HCV λοίμωξη γονότυπου 1a και 1 πρωτοθεραπευόμενος ασθενής ήταν γνωστό ότι είχε κίρρωση. Η πλειονότητα των ασθενών (84%) είχαν προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης.

Το ποσοστό SVR12 ήταν 98% συνολικά (98% [78/80] στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και 100% [20/20] στους ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία). Συνολικά 2 από τους 100 ασθενείς (2%), αμφότεροι πρωτοθεραπευόμενοι, δεν πέτυχαν SVR12 (χάθηκαν κατά την παρακολούθηση). Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία.

Ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών:

Η θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir αξιολογήθηκε σε 92 ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών με HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 3 ή 4. Συνολικά 72 ασθενείς (78%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι και 20 ασθενείς (22%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Ογδόντα εννέα ασθενείς (87 ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 και 2 ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 4) έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir για 12 εβδομάδες, 1 ασθενής που είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 και κίρρωση έλαβε θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir για 24 εβδομάδες και 2 ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με HCV λοίμωξη γονότυπου 3 έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir συν ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες. Η διάμεση ηλικία ήταν 9 έτη (εύρος: 6 έως 11), 59% των ασθενών ήταν άνδρες, 79% ήταν λευκοί, 8% ήταν μαύροι και 5% ήταν Ασιάτες. 10% ήταν ισπανόφωνοι/λατινοαμερικάνοι. Το μέσο σωματικό βάρος ήταν 32,8 kg (εύρος: 17,5 έως 76,4 kg), 59% είχαν επίπεδα HCV RNA κατά την έναρξη μεγαλύτερα από ή ίσα με 800.000 IU/ml, 84% είχαν HCV λοίμωξη γονότυπου 1a, 2 ασθενείς (1 πρωτοθεραπευόμενος, 1 είχε προηγουμένως λάβει θεραπεία) είχαν γνωστή κίρρωση. Η πλειονότητα των ασθενών (97%) είχαν προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης.

Το ποσοστό SVR ήταν 99% συνολικά (99% [88/89], 100% [1/1] και 100% [2/2] στους ασθενείς που έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir για 12 εβδομάδες, ledipasvir/sofosbuvir για 24 εβδομάδες και ledipasvir/sofosbuvir συν ριμπαβιρίνη για 24 εβδομάδες, αντίστοιχα). Ο ένας πρωτοθεραπευόμενος

ασθενής με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 και κίρρωση που έλαβε θεραπεία με το Harvoni για 12 εβδομάδες δεν πέτυχε SVR12 και παρουσίασε υποτροπή.

Ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών:

Η θεραπεία με ledipasvir/sofosbunivir αξιολογήθηκε σε 34 ασθενείς ηλικίας 3 έως < 6 ετών με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 (n = 33) ή γονότυπου 4 (n = 1). Όλοι οι ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι και έλαβαν θεραπεία με ledipasvir/sofosbunivir για 12 εβδομάδες. Η διάμεση ηλικία ήταν 5 έτη (εύρος: 3 έως 5), 71% των ασθενών ήταν κορίτσια, 79% ήταν λευκοί, 3% ήταν μαύροι και 6% ήταν Ασιάτες. 18% ήταν ισπανόφωνοι/λατινοαμερικάνοι. Το μέσο σωματικό βάρος ήταν 19,2 kg (εύρος: 10,7 έως 33,6 kg), 56% είχαν επίπεδα HCV RNA κατά την έναρξη μεγαλύτερα από ή ίσα με 800.000 IU/ml, 82% είχαν HCV λοίμωξη γονότυπου 1a, κανένας ασθενής δεν είχε γνωστή κίρρωση. Όλοι οι ασθενείς (100%) είχαν προσβληθεί από τη λοίμωξη μέσω κάθετης μετάδοσης.

Το ποσοστό SVR ήταν 97% συνολικά (97% [32/33] στους ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 1 και 100% [1/1] στους ασθενείς με HCV λοίμωξη γονότυπου 4). Ένας ασθενής που διέκοψε πρόωρα τη θεραπεία της μελέτης μετά από πέντε ημέρες λόγω μη φυσιολογικής γεύσης του φαρμάκου δεν πέτυχε SVR.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του ledipasvir/sofosbunivir σε ασθενείς με HCV λοίμωξη, διάμεση ανώτατη συγκέντρωση του ledipasvir στο πλάσμα παρατηρήθηκε στις 4,0 ώρες μετά τη δόση. Το sofosbunivir απορροφήθηκε ταχέως και οι διάμεσες ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρήθηκαν ~ 1 ώρα μετά τη δόση. Η διάμεση ανώτατη συγκέντρωση του GS-331007 στο πλάσμα παρατηρήθηκε στις 4 ώρες μετά τη δόση.

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με HCV λοίμωξη, η AUC_{0-24} σταθεροποιημένης κατάστασης με χρήση του γεωμετρικού μέσου για το ledipasvir (n = 2.113), το sofosbunivir (n = 1.542) και τον GS-331007 (n = 2.113) ήταν 7.290, 1.320 και 12.000 ng•h/ml, αντίστοιχα. Η C_{max} σταθεροποιημένης κατάστασης για το ledipasvir, το sofosbunivir και τον GS-331007 ήταν 323, 618 και 707 ng/ml, αντίστοιχα. Η AUC_{0-24} και η C_{max} του sofosbunivir και του GS-331007 ήταν παρόμοιες σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με HCV λοίμωξη. Σε σχέση με υγιή άτομα (n = 191), η AUC_{0-24} και η C_{max} του ledipasvir ήταν κατά 24% χαμηλότερη και 32% χαμηλότερη, αντίστοιχα, στους ασθενείς με HCV λοίμωξη. Η AUC του ledipasvir είναι ανάλογη προς τη δόση στο εύρος δόσης από 3 έως 100 mg. Οι AUC του sofosbunivir και του GS-331007 είναι σχεδόν ανάλογες προς τη δόση στο εύρος δόσης 200 mg έως 400 mg.

Επιδράσεις της τροφής

Σε σχέση με καταστάσεις νηστείας, η χορήγηση εφάπαξ δόσης ledipasvir/sofosbunivir με ένα γεύμα με μέτρια περιεκτικότητα σε λιπαρά ή γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αύξησε την AUC_{0-inf} του sofosbunivir κατά περίπου 2 φορές, αλλά δεν επηρέασε σημαντικά την C_{max} του sofosbunivir. Οι εκθέσεις στο GS-331007 και στο ledipasvir δεν άλλαξαν υπό την παρουσία είτε του ενός είτε του άλλου τύπου γεύματος. Το Harvoni μπορεί να χορηγηθεί χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η τροφή.

Κατανομή

Το ledipasvir συνδέεται κατά > 99,8% στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος. Μετά από εφάπαξ δόση 90 mg [^{14}C]-ledipasvir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [^{14}C]-ραδιενέργειας κυμάνθηκε μεταξύ 0,51 και 0,66.

Το sofosbunivir συνδέεται κατά περίπου 61-65% στις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο εύρος από 1 µg/ml έως 20 µg/ml. Η σύνδεση του GS-331007 σε πρωτεΐνες ήταν ελάχιστη στο ανθρώπινο πλάσμα. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg [^{14}C]-sofosbunivir σε υγιή άτομα, η αναλογία αίματος προς πλάσμα της [^{14}C]-ραδιενέργειας ήταν περίπου 0,7.

Βιομετασχηματισμός

In vitro, δεν παρατηρήθηκε ανιχνεύσιμος μεταβολισμός του ledipasvir από το ανθρώπινο CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4. Παρατηρήθηκαν ενδείξεις βραδέος οξειδωτικού μεταβολισμού μέσω άγνωστου μηχανισμού. Μετά από εφάπαξ δόση 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir, η συστηματική έκθεση οφειλόταν σχεδόν αποκλειστικά στο μητρικό φάρμακο (> 98%). Αμετάβλητο ledipasvir είναι επίσης το κύριο είδος που είναι παρόν στα κόπρανα.

Το sofosbuvir μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ για να σχηματίσει το φαρμακολογικά δραστικό τριφωσφορικό νουκλεοσιδικό ανάλογο GS-461203. Ο ενεργός μεταβολίτης δεν παρατηρείται. Η οδός μεταβολικής ενεργοποίησης περιλαμβάνει τη διαδοχική υδρόλυση της καρβοξυλεστερικής ομάδας που καταλύεται από την ανθρώπινη καθεψίνη A ή καρβοξυλεστεράση 1 και τη διάσπαση του φωσφοραμιδικού από το νουκλεοτίδιο της πρωτεΐνης δέσμευσης τριάδας ιστιδίνης 1 ακολουθούμενη από φωσφορυλίωση μέσω της οδού βιοσύνθεσης νουκλεοτιδίων της πυριμιδίνης. Η αποφωσφορυλίωση οδηγεί στο σχηματισμό του νουκλεοσιδικού μεταβολίτη GS-331007 που δεν μπορεί να επαναφωσφορυλιωθεί αποτελεσματικά και δεν έχει αντι-HCV δραστηριότητα *in vitro*. Εντός του ledipasvir/sofosbuvir, ο GS-331007 αντιπροσωπεύει περίπου το 85% της ολικής συστηματικής έκθεσης.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 90 mg [¹⁴C]-ledipasvir, η μέση συνολική ανάκτηση της [¹⁴C]-ραδιενέργειας στα κόπρανα και στα ούρα ήταν 87%, με το μεγαλύτερο μέρος της ραδιενεργού δόσης να ανακτάται από τα κόπρανα (86%). Αμετάβλητο ledipasvir που είχε απεκκριθεί στα κόπρανα αντιπροσώπευε μια μέση τιμή 70% της χορηγούμενης δόσης και ο οξειδωτικός μεταβολίτης M19 αντιπροσώπευε 2,2% της δόσης. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χολική απέκκριση αμετάβλητου ledipasvir αποτελεί μια κύρια οδό αποβολής, με τη νεφρική απέκκριση να αποτελεί μια δευτερεύουσα οδό (περίπου 1%). Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του ledipasvir σε υγιείς εθελοντές μετά τη χορήγηση του ledipasvir/sofosbuvir στην κατάσταση νηστείας ήταν 47 ώρες.

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση 400 mg [¹⁴C]-sofosbuvir, η μέση συνολική ανάκτηση της δόσης ήταν μεγαλύτερη από 92%, αποτελούμενη από περίπου 80%, 14% και 2,5% ανάκτηση στα ούρα, στα κόπρανα και στον εκπνεόμενο αέρα, αντίστοιχα. Το μεγαλύτερο μέρος της δόσης του sofosbuvir που ανακτήθηκε στα ούρα ήταν GS-331007 (78%) ενώ το 3,5% ανακτήθηκε ως sofosbuvir. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νεφρική κάθαρση είναι η κύρια οδός αποβολής για τον GS-331007 με ένα μεγάλο μέρος να απεκκρίνεται ενεργά. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής του sofosbuvir και του GS-331007 μετά τη χορήγηση του ledipasvir/sofosbuvir ήταν 0,5 και 27 ώρες, αντίστοιχα.

Ούτε το ledipasvir ούτε το sofosbuvir δεν είναι υποστρώματα για τους μεταφορείς ηπατικής πρόσληψης, μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT) 1, πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 ή OATP1B3. Ο GS-331007 δεν είναι υπόστρωμα για νεφρικούς μεταφορείς συμπεριλαμβανομένου του μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT) 1 ή OAT3 ή OCT2.

In vitro δυναμικό του ledipasvir/sofosbuvir να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται στην κλινική πράξη, το ledipasvir δεν είναι αναστολέας των ηπατικών μεταφορέων συμπεριλαμβανομένου του OATP 1B1 ή 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, του μεταφορέα εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1, της πρωτεΐνης πολυφαρμακευτικής αντοχής (MRP) 2 ή του MRP4. Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι αναστολείς των μεταφορέων φαρμάκων P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 και ο GS-331007 δεν είναι αναστολέας των OAT1, OCT2 και MATE1.

Το sofosbuvir και ο GS-331007 δεν είναι αναστολείς ή επαγωγείς των ενζύμων του CYP ή της γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Φυλή και φύλο

Δεν αναγνωρίστηκαν κλινικά σχετικές φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φυλής για το ledipasvir, το sofosbuvir ή τον GS-331007. Δεν αναγνωρίστηκαν κλινικά σχετικές φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φύλου για το sofosbuvir ή τον GS-331007. Η AUC και η C_{max} του ledipasvir ήταν κατά 77% και 58% υψηλότερες, αντίστοιχα, στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ φύλου και της έκθεσης στο ledipasvir δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με HCV λοίμωξη έδειξε ότι εντός του ηλικιακού εύρους (18 έως 80 ετών) που αναλύθηκε, η ηλικία δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο ledipasvir, στο sofosbuvir ή στον GS-331007. Οι κλινικές μελέτες του ledipasvir/sofosbuvir συμπεριέλαβαν 235 ασθενείς (8,6% του συνολικού αριθμού ασθενών) ηλικίας 65 ετών και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στον Πίνακα 21 παρέχεται η περίληψη της επίδρασης διαφόρων βαθμών νεφρικής δυσλειτουργίας (RI) στις εκθέσεις των συστατικών του Ηarvoni σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, όπως περιγράφεται στο κείμενο παρακάτω.

Πίνακας 21: Επίδραση διαφόρων βαθμών νεφρικής δυσλειτουργίας στις εκθέσεις (AUC) του sofosbuvir, του GS-331007 και του ledipasvir σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

	HCV-Αρνητικά Άτομα				Άτομα με Λοίμωξη από HCV		
	Ήπια RI (eGFR ≥ 50 και < 80 ml/min/1,73 m ²)	Μέτρια RI (eGFR ≥ 30 και < 50 ml/min/1,73 m ²)	Σοβαρή RI (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου που Απαιτεί Διύλιση	Σοβαρή RI (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Νεφροπάθεια Τελικού Σταδίου που Απαιτεί Διύλιση	
				Χορήγηση Δόσης 1 ώρα Πριν την Διύλιση	Χορήγηση Δόσης 1 ώρα Μετά την Διύλιση		
Sofosbuvir	1,6 φορές ↑	2,1 φορές ↑	2,7 φορές ↑	1,3 φορές ↑	1,6 φορές ↑	~2 φορές ↑	1,9 φορές ↑
GS-331007	1,6 φορές ↑	1,9 φορές ↑	5,5 φορές ↑	≥ 10 φορές ↑	≥ 20 φορές ↑	~6 φορές ↑	23 φορές ↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6 φορές ↑

↔ υποδεικνύει απουσία κλινικά σχετικής αλλαγής στην έκθεση του ledipasvir.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ledipasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 90 mg ledipasvir σε HCV αρνητικούς ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min κατά Cockcroft-Gault, διάμεση [εύρος] CrCl 22 [17-29] ml/min).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν σε HCV αρνητικούς ενήλικες ασθενείς με ήπια (eGFR ≥ 50 και < 80 ml/min/1,73 m²), μέτρια (eGFR ≥ 30 και < 50 ml/min/1,73 m²), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) και ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοδιύλιση μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). Ο GS-331007 απομακρύνεται αποτελεσματικά μέσω αιμοδιύλισης με συντελεστή εξαγωγής 53%. Μετά από εφάπαξ δόση 400 mg sofosbuvir, μια 4ωρη αιμοδιύλιση αφαίρεσε το 18% της δόσης sofosbuvir που χορηγήθηκε.

Στους ενήλικες ασθενείς που έχουν προσβληθεί από HCV με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με ledipasvir/sofosbuvir για 12 εβδομάδες (n=18), η φαρμακοκινητική του ledipasvir, του sofosbuvir και του GS-331007 ήταν συνεπής με αυτή που παρατηρήθηκε σε HCV αρνητικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ledipasvir, του sofosbuvir και του GS-331007 μελετήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HCV και νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση, οι οποίοι έλαβαν ledipasvir/sofosbuvir (n=94) για 8, 12 ή 24 εβδομάδες, και συγκρίθηκαν με ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία στις δοκιμές φάσης 2/3 του ledipasvir/sofosbuvir.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ledipasvir μελετήθηκαν με μία εφάπαξ δόση 90 mg ledipasvir σε HCV αρνητικούς ενήλικες ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία C). Η έκθεση πλάσματος στο ledipasvir (AUC_{inf}) ήταν παρόμοια σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και ασθενείς-μάρτυρες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ενήλικες ασθενείς με HCV λοίμωξη υπέδειξε ότι η κίρρωση (συμπεριλαμβανομένης της αντιρροπούμενης κίρρωσης) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο ledipasvir.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του sofosbuvir μελετήθηκαν μετά από τη χορήγηση δόσης 7 ημερών 400 mg sofosbuvir σε ενήλικες ασθενείς με HCV λοίμωξη με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (CPT Κατηγορία B και C). Σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η AUC_{0-24} του sofosbuvir ήταν 126% και 143% υψηλότερη στη μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ενώ η AUC_{0-24} του GS-331007 ήταν 18% και 9% υψηλότερη, αντίστοιχα. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με HCV λοίμωξη υπέδειξε ότι η κίρρωση (συμπεριλαμβανομένης της αντιρροπούμενης κίρρωσης) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir και στο GS-331007.

Σωματικό βάρος

Το σωματικό βάρος δεν είχε σημαντική επίδραση στην έκθεση στο sofosbuvir σύμφωνα με μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Η έκθεση στο ledipasvir μειώνεται με το αυξανόμενο σωματικό βάρος αλλά η επίδραση δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η έκθεση του ledipasvir, του sofosbuvir και του GS-331007 σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω ήταν παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων από τις μελέτες Φάσης 2/3, έπειτα από χορήγηση ledipasvir/sofosbuvir.

Το 90% των διαστημάτων εμπιστοσύνης των μέσων των γεωμετρικών ελάχιστων τετραγώνων για όλες τις PK παραμέτρους ενδιαφέροντος, περιλαμβάνονταν στα προκαθορισμένα όρια ομοιότητας κάτω από 2 φορές (50% έως 200%) με εξαίρεση το ledipasvir C_{tau} σε παιδιά 12 ετών και άνω το οποίο ήταν 84% υψηλότερο (90% CI: 168% έως 203%) και δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετικό.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ledipasvir, του sofosbuvir και του GS-331007 σε παιδιά ηλικίας < 3 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ledipasvir

Δεν αναγνωρίστηκαν όργανα-στόχοι τοξικότητας σε μελέτες σε αρουραίους και σκύλους με το ledipasvir σε εκθέσεις AUC περίπου 7 φορές την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Το ledipasvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε αρουραίους.

Το ledipasvir δεν ήταν καρκινογόνο στις μελέτες καρκινογόνου δράσης 26 εβδομάδων σε διαγονιδιακούς ποντικούς rasH2 και 2 χρόνων σε αρουραίους σε εκθέσεις έως και 26 φορές υψηλότερες σε ποντικούς και 8 φορές υψηλότερες σε αρουραίους από την ανθρώπινη έκθεση.

Το ledipasvir δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες στο ζευγάρι και τη γονιμότητα. Στους θηλυκούς αρουραίους, ο μέσος αριθμός ωχρών σωματίων και θέσεων εμφύτευσης ήταν ελαφρώς μειωμένος σε εκθέσεις της μητέρας 6 φορές την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση. Στο επίπεδο μη παρατηρούμενων ενεργειών, η έκθεση AUC στο ledipasvir ήταν περίπου 7 και 3 φορές, στα αρσενικά και θηλυκά, αντίστοιχα, η ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις στις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια με το ledipasvir.

Σε μια προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη, σε δόση τοξική για τη μητέρα, οι αναπτυσσόμενοι απόγονοι των αρουραίων παρουσίασαν μέσο μειωμένο σωματικό βάρος και μέση αύξηση σωματικού βάρους όταν εκτέθηκαν *in utero* (μέσω δοσολόγησης της μητέρας) και κατά τη διάρκεια του θηλασμού (μέσω του μητρικού γάλακτος) σε έκθεση της μητέρας 4 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη κλινική δόση. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στην επιβίωση, στη σωματική και συμπεριφορική ανάπτυξη και στις αναπαραγωγικές επιδόσεις στους απογόνους σε εκθέσεις της μητέρας παρόμοιες με την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Όταν χορηγήθηκε σε θηλάζοντες αρουραίους, το ledipasvir ανιχνεύθηκε στο πλάσμα θηλαζόντων αρουραίων πιθανώς λόγω απέκκρισης του ledipasvir μέσω του γάλακτος.

Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου (ERA)

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν δείξει ότι το ledipasvir έχει τη δυνατότητα να είναι πολύ ανθεκτικό και πολύ βιοσυσσωρευτικό (vPvB) στο περιβάλλον (βλ. Παράγραφο 6.6).

Sofosbuvir

Στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και σκύλους, υψηλές δόσεις του 1:1 διαστερομερούς μείγματος προκάλεσαν ανεπιθύμητες ηπατικές (σκύλοι) και καρδιακές (αρουραίοι) ενέργειες και γαστρεντερικές αντιδράσεις (σκύλοι). Η έκθεση στο sofosbuvir στις μελέτες σε τρωκτικά δεν κατέστη δυνατό να ανιχνευθεί πιθανώς λόγω της υψηλής δραστηριότητας της εστεράσης. Ωστόσο, η έκθεση στον κύριο μεταβολίτη GS-331007 στις δόσεις οι οποίες προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κατά 16 φορές (αρουραίοι) και 71 φορές (σκύλοι) υψηλότερη από την κλινική έκθεση σε 400 mg sofosbuvir. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα στο ήπαρ ή στην καρδιά σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε εκθέσεις 5 φορές (αρουραίοι) και 16 φορές (σκύλοι) υψηλότερες από την κλινική έκθεση. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα στο ήπαρ ή στην καρδιά στις 2-ετείς μελέτες καρκινογόνου δράσης σε εκθέσεις 17 φορές (ποντικοί) και 9 φορές (αρουραίοι) υψηλότερες από την κλινική έκθεση.

Το sofosbuvir δεν ήταν γονοτοξικό σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* προσδιορισμών, συμπεριλαμβανομένων των προσδιορισμών βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, χρωμοσωμικής παρέκκλισης με τη χρήση ανθρώπινων λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος και των *in vivo* δοκιμών μικροπυρήνα σε ποντικούς.

Μελέτες καρκινογόνου δράσης σε ποντικούς και αρουραίους δεν υποδεικνύουν καμία ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση του sofosbuvir χορηγούμενου σε δόσεις έως και 600 mg/kg/ημέρα στους ποντικούς και 750 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους. Η έκθεση στο GS-331007 σε αυτές τις μελέτες ήταν έως και 17 φορές (ποντικοί) και 9 φορές (αρουραίοι) υψηλότερη από την κλινική έκθεση σε 400 mg sofosbuvir.

Το sofosbuvir δεν είχε καμία επίδραση στη βιωσιμότητα των εμβρύων/κυημάτων ή στη γονιμότητα στους αρουραίους και δεν ήταν τερατογόνο στις μελέτες ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη συμπεριφορά, αναπαραγωγή ή ανάπτυξη των απογόνων στους αρουραίους. Στις μελέτες σε κουνέλια, η έκθεση στο sofosbuvir ήταν 6 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη κλινική έκθεση. Στις μελέτες σε αρουραίους, η έκθεση στο sofosbuvir δεν κατέστη δυνατό να προσδιοριστεί αλλά τα όρια έκθεσης με βάση τον κύριο ανθρώπινο μεταβολίτη ήταν περίπου 5 φορές υψηλότερα από την κλινική έκθεση σε 400 mg sofosbuvir.

Ουσίες προερχόμενες από το sofosbuvir μεταφέρθηκαν διαμέσου του πλακούντα σε έγκυους αρουραίους και στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνες κοκκίων

Κοποβιδόνη
Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)
Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)
Βασικό βουτυλιωμένο μεθακρυλικό συμπολυμερές
Ταλκ
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο Harvoni 33,75 mg/150 mg και 45 mg/200 παρέχονται σε φακελίσκους με μεμβράνη πολυεστέρα/αλουμινίου/πολυαιθυλενίου μέσα σε κουτιά. Κάθε κουτί περιέχει 28 φακελίσκους.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για το περιβάλλον (βλ. Παράγραφο 5.3).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Νοεμβρίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 01 Αυγούστου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες μετά από την έγκριση. Στη συνέχεια, ο ΚΑΚ θα καταθέτει PSURs για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Harvoni 90 mg/400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ledipasvir/sofosbuvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg ledipasvir και 400 mg sofosbuvir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη και sunset yellow FCF (E110). Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
84 (3 φιάλες με 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/958/001 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/958/002 84 (3 φιάλες με 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Harvoni 90 mg/400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ ΚΑΙ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Harvoni 45 mg/200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ledipasvir/sofosbuvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 45 mg ledipasvir και 200 mg sofosbuvir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/958/003 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Harvoni 45 mg/200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία [Μόνο εξωτερική συσκευασία]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Harvoni 33,75 mg/150 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
ledipasvir/sofosbuvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος επικαλυμμένων κοκκίων περιέχει 33,75 mg ledipasvir και 150 mg sofosbuvir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 φακελίσκοι σε κουτί.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/958/004 28 φακελίσκοι

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Harvoni 33,75 mg/150 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο [Εξωτερική συσκευασία μόνο]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΜΙΚΡΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΟΥΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Harvoni 33,75 mg/150 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
ledipasvir/sofosbuvir
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

GILEAD

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΟΥΤΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Harvoni 45 mg/200 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
ledipasvir/sofosbuvir

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φακελίσκος επικαλυμμένων κοκκίων περιέχει 45 mg ledipasvir και 200 mg sofosbuvir.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 φακελίσκοι σε κουτί.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/958/005 28 φακελίσκοι

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Harvoni 45 mg/200 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο [Μόνο εξωτερική συσκευασία]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}
SN {αριθμός}
NN {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΜΙΚΡΗΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΟΥΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Harvoni 45 mg/200 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
ledipasvir/sofosbuvir
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

GILEAD

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Harvoni 90 mg/400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Harvoni 45 mg/200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ledipasvir/sofosbuvir

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Harvoni και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Harvoni
3. Πώς να πάρετε το Harvoni
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Harvoni
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Εάν το Harvoni έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλες οι πληροφορίες στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ισχύουν για το παιδί σας (σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να διαβάζετε το κείμενο σαν να γράφει «το παιδί σας» αντί του «εσείς»).

1. Τι είναι το Harvoni και ποια είναι η χρήση του

Το Harvoni είναι ένα φάρμακο που περιέχει τις δραστικές ουσίες ledipasvir και sofosbuvir. Το Harvoni χορηγείται για τη θεραπεία της χρόνιας (μακροχρόνιας) λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C σε **ενήλικες και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω**.

Η ηπατίτιδα C είναι μια λοίμωξη του ήπατος που προκαλείται από έναν ιό. Οι δραστικές ουσίες στο φάρμακο δρουν μαζί αποκλείοντας δύο διαφορετικές πρωτεΐνες που χρειάζεται ο ιός για να αναπτυχθεί και να αναπαραχθεί, επιτρέποντας τη μόνιμη εξάλειψη της λοίμωξης από το σώμα.

Το Harvoni λαμβάνεται μερικές φορές μαζί με ένα άλλο φάρμακο, τη ριμπαβιρίνη.

Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τα άλλα φάρμακα που θα παίρνετε μαζί με το Harvoni. Εάν έχετε οποιοδήποτε απορίες σχετικά με τα φάρμακά σας, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Harvoni

Μην πάρετε το Harvoni

- Σε περίπτωση **αλλεργίας** στο ledipasvir, στο sofosbuvir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).

- **Εάν παίρνετε επί του παρόντος οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:**
 - **ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη** (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης),
 - **υπερικό** (φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
 - **καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων),
 - **ροσουβαστατίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης).

➔ Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις ισχύει για εσάς, **μην πάρετε το Harvoni και ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο γιατρός σας θα γνωρίζει εάν οποιοσδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις εφαρμόζονται στην περίπτωση σας. Αυτές θα εξεταστούν πριν από την έναρξη της θεραπείας με Harvoni.

- **άλλα ηπατικά προβλήματα** εκτός από ηπατίτιδα C, για παράδειγμα
 - **εάν είστε σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος,**
 - **εάν έχετε σήμερα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B,** καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά.
- **νεφρικά προβλήματα ή εάν υποβάλλεστε σε νεφρική διύλιση,** δεδομένου ότι το Harvoni δεν έχει ελεγχθεί πλήρως σε ασθενείς με σοβαρά νεφρικά προβλήματα.
- **συνεχιζόμενη θεραπεία για HIV λοίμωξη,** καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Harvoni εάν:

- **παίρνετε επί του παρόντος ή έχετε πάρει τους τελευταίους μήνες, αμιοδαρόνη** για τη θεραπεία ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού, καθώς μπορεί να επιφέρει απειλητική για τη ζωή επιβράδυνση του καρδιακού σας ρυθμού. **γιατρός σας μπορεί να εξετάσει τη χορήγηση διαφορετικής θεραπείας. Εάν απαιτείται θεραπεία με Harvoni, μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον καρδιακή παρακολούθηση.**
- **πάσχετε από διαβήτη.** Ενδέχεται να απαιτείται στενότερη παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος ή/και προσαρμογή των αντιδιαβητικών σας φαρμάκων μετά την έναρξη λήψης του Harvoni. Ορισμένοι διαβητικοί ασθενείς έχουν εμφανίσει χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπογλυκαιμία) μετά την έναρξη της θεραπείας με φάρμακα όπως το Harvoni.

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν παίρνετε επί του παρόντος ή έχετε πάρει τους τελευταίους μήνες, οποιαδήποτε φάρμακα για καρδιακά προβλήματα και εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίζετε:

- βραδύ ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό, ή προβλήματα καρδιακού ρυθμού,
- δυσκολία στην αναπνοή ή επιδείνωση υπάρχουσας δύσπνοιας,
- πόνο στον θώρακα,
- αίσθημα ζάλης
- αίσθημα παλμών,
- τάση λιποθυμίας ή λιποθυμία

Εξετάσεις αίματος

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία σας με το Harvoni. Αυτό γίνεται έτσι ώστε:

- Ο γιατρός σας να μπορέσει να αποφασίσει εάν πρέπει να πάρετε το Harvoni και για πόσο χρονικό διάστημα,
- Ο γιατρός σας να μπορέσει να επιβεβαιώσει ότι η θεραπεία σας έχει λειτουργήσει και δεν έχετε πλέον τον ιό της ηπατίτιδας C.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Η χρήση του Harvoni σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Harvoni

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Η βαρφαρίνη και άλλα παρόμοια φάρμακα ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης K και χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των εξετάσεων αίματος στις οποίες πρέπει να υποβληθείτε, προκειμένου να ελεγχθεί η πήξη του αίματος.

Η ηπατική σας λειτουργία μπορεί να αλλάξει με τη θεραπεία της ηπατίτιδας C και μπορεί ενδεχομένως να επηρεαστούν άλλα φάρμακα (π.χ. φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος κ.λπ.). Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί στενά αυτά τα άλλα φάρμακα που παίρνετε και να κάνει προσαρμογές σε αυτά μετά από την έναρξη της θεραπείας σας με το Harvoni.

Εάν δεν είστε βέβαιοι σχετικά με τη λήψη οποιωνδήποτε άλλων φαρμάκων, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ορισμένα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται με το Harvoni:

- **Μην πάρετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο το οποίο περιέχει sofosbuvir, μία από τις δραστικές ουσίες στο Harvoni.**
- **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα παρακάτω:
 - **αμιοδαρόνη** για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού
 - **tenofovir disoproxil fumarate** ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία HIV λοίμωξης
 - **διγοξίνη** που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων
 - **δαβιγατράνη** που χρησιμοποιείται για την αραιώση του αίματος
 - **στατίνες** που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης
 - **ριφαπεντίνη** (αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης)
 - **οξκαρβαζεπίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων)
 - **tipranavir** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία HIV λοίμωξης).

Η λήψη του Harvoni με οποιοδήποτε από αυτά μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε.

- **Συμβουλευτείτε έναν γιατρό ή φαρμακοποιό** εάν παίρνετε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία **στομαχικών ελκών, αισθήματος καύσου ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης**. Αυτό περιλαμβάνει:
 - αντιόξινα (όπως υδροξείδιο του αργιλίου/μαγνησίου ή ανθρακικό ασβέστιο). Αυτά πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά το Harvoni.
 - αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (όπως ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, ραβεπραζόλη, παντοπραζόλη και εσομεπραζόλη). Αυτά πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Harvoni. Μην πάρετε αναστολείς της αντλίας πρωτονίων πριν από το Harvoni. Ο γιατρός

σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε.

- ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων (όπως φαμοτιδίνη, σιμετιδίνη, νιζατιδίνη ή ρανιτιδίνη). Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε.

Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του ledipasvir στο αίμα σας. Εάν παίρνετε ένα από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας είτε θα σας χορηγήσει ένα διαφορετικό φάρμακο για στομαχικά έλκη, αίσθημα καύσου ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, είτε θα σας υποδείξει πώς και πότε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση και αντισύλληψη

Οι επιδράσεις του Harvoni κατά τη διάρκεια της κύησης δεν είναι γνωστές. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Η κύηση πρέπει να αποφεύγεται εάν το Harvoni λαμβάνεται μαζί με ριμπαβιρίνη. Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε την παράγραφο «Κύηση» στο φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης πολύ προσεκτικά. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να είναι πολύ επιβλαβής για ένα αγέννητο μωρό. Συνεπώς, πρέπει να λαμβάνονται ειδικές προφυλάξεις στη σεξουαλική δραστηριότητα εάν υπάρχει οποιαδήποτε πιθανότητα να συμβεί κύηση.

- Εσείς ή ο/η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Harvoni μαζί με ριμπαβιρίνη και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά από αυτήν. Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε την παράγραφο «Κύηση» στο φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης πολύ προσεκτικά. Ρωτήστε τον γιατρό σας για μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης που είναι κατάλληλη για σας.
- Εάν εσείς ή η σύντροφός σας μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Harvoni και τη ριμπαβιρίνη ή στους μήνες που θα ακολουθήσουν, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Harvoni. Δεν είναι γνωστό εάν το ledipasvir ή το sofosbuvir, οι δύο δραστικές ουσίες του Harvoni, περνούν στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν αισθάνεσθε κόπωση αφού πάρετε το Harvoni, δεν πρέπει να συμμετέχετε σε δραστηριότητες που απαιτούν συγκέντρωση, για παράδειγμα, οδήγηση, ποδηλασία ή χειρισμός μηχανημάτων.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Harvoni 90 mg/400 mg και 45 mg/200 mg περιέχουν λακτόζη

- **Αν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.**

Το Harvoni 90 mg/400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία περιέχει sunset yellow (E110), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις

- **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε αλλεργικοί στο sunset yellow FCF, που ονομάζεται επίσης «E110» πριν λάβετε το φάρμακο αυτό.**

Το Harvoni περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Harvoni

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Συνιστώμενη δόση

Το Harvoni πρέπει να λαμβάνεται όπως σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας. Η συνιστώμενη δόση του Harvoni στους ενήλικες είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 90 mg/400 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσες εβδομάδες θα πρέπει να παίρνετε το Harvoni.

Η συνιστώμενη δόση του Harvoni στα παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω βασίζεται στο σωματικό βάρος. Παίρνετε το Harvoni όπως σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας.

Καταπίνετε το(α) δισκίο(α) ολόκληρο(α) με ή χωρίς τροφή. Μην μασάτε, συνθλίβετε ή διαιρείτε το δισκίο καθώς έχει πολύ πικρή γεύση. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε προβλήματα να καταπιείτε τα δισκία.

Εάν παίρνετε ένα αντιόξινο, πάρτε το τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Harvoni.

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων, πάρτε τον αναστολέα της αντλίας πρωτονίων ταυτόχρονα με το Harvoni. Μην τον πάρετε πριν από το Harvoni.

Εάν κάνετε εμετό αφότου πάρετε το Harvoni, μπορεί να επηρεαστεί η ποσότητα του Harvoni στο αίμα σας. Αυτό μπορεί να κάνει το Harvoni να δρα λιγότερο καλά.

- Εάν κάνετε εμετό λιγότερο από 5 ώρες αφότου πάρετε το Harvoni, πάρτε άλλη μια δόση.
- Εάν κάνετε εμετό περισσότερο από 5 ώρες αφότου πάρετε το Harvoni, δεν χρειάζεται να πάρετε άλλη δόση μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Harvoni από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή με το κοντινότερο τμήμα επειγόντων περιστατικών αμέσως για συμβουλές. Να κρατάτε τη φιάλη με τα δισκία μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Harvoni

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε μια δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν τυχόν παραλείψετε μια δόση, υπολογίστε πόσος χρόνος έχει περάσει αφότου πήρατε για τελευταία φορά το Harvoni:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 18 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Harvoni, πρέπει να πάρετε τη δόση το συντομότερο δυνατόν. Κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη σας ώρα.
- **Εάν είναι 18 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Harvoni, περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα).

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Harvoni

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν δεν σας πει ο γιατρός σας. Είναι πολύ σημαντικό να ολοκληρώσετε τον πλήρη κύκλο θεραπείας για να δώσετε στο φάρμακο τις καλύτερες πιθανότητες να θεραπεύσει τη λοίμωξή σας από τον ιό της ηπατίτιδας C.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν παίρνετε το Harvoni μπορεί να παρουσιάσετε μία ή περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- αίσθημα κόπωσης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- εξάνθημα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Harvoni

Η συχνότητα των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μη γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

- πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού (αγγειοοίδημα)

Άλλες επιδράσεις που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με sofosbuvir:

Η συχνότητα των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

- διάχυτο σοβαρό εξάνθημα με ξεφλούδισμα του δέρματος, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, φουσκάλες στο στόμα, τα μάτια και/ή τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Harvoni

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Harvoni

- **Οι δραστικές ουσίες είναι** ledipasvir και sofosbuvir. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 90 mg ledipasvir και 400 mg sofosbuvir ή 45 mg ledipasvir και 200 mg sofosbuvir.

- **Τα άλλα συστατικά είναι**

Πυρήνας δισκίου:

Κοποβιδόνη, λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:

Πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη, ταλκ και, μόνο για το δισκίο 90 mg/400 mg, sunset yellow FCF (E110)

Εμφάνιση του Harvoni και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Harvoni 90 mg/400 mg είναι πορτοκαλί, σχήματος διαμαντιού δισκία χαραγμένα με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «7985» στην άλλη πλευρά. Το δισκίο είναι μήκους 19 mm και πλάτους 10 mm περίπου.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Harvoni 45 mg/200 mg είναι λευκά, σχήματος καψακίου δισκία χαραγμένα με την ένδειξη «GSI» στη μία πλευρά και «HRV» στην άλλη πλευρά. Το δισκίο είναι μήκους 14 mm και πλάτους 7 mm περίπου.

Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος (αποξηραντικός παράγοντας) που πρέπει να παραμένει μέσα στη φιάλη για να βοηθά στην προστασία των δισκίων σας. Η αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος περιέχεται σε ξεχωριστό φακελάκι ή κόνιστρο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Είναι διαθέσιμα τα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

- εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 90 mg/400 mg και 45 mg/200 mg.
- εξωτερικά κουτιά που περιέχουν 3 φιάλες με 28 (84) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μόνο για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 90 mg/400 mg. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Espana

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

France

Gilead Sciences
Tel: + 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

Island

Gilead Sciences Sweden AB
Simi: + 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Osterreich

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

Romania

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

Slovenija

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

Slovenska 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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Harvoni 33,75 mg/150 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
Harvoni 45 mg/200 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο
ledipasvir/sofosbuvir

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Harvoni και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Harvoni
3. Πώς να πάρετε το Harvoni
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Harvoni
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Εάν το Harvoni έχει συνταγογραφηθεί για το παιδί σας, θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλες οι πληροφορίες στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ισχύουν για το παιδί σας (σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να διαβάζετε το κείμενο σαν να γράφει «το παιδί σας» αντί του «εσείς»).

1. Τι είναι το Harvoni και ποια είναι η χρήση του

Το Harvoni κοκκία είναι ένα φάρμακο που περιέχει τις δραστικές ουσίες ledipasvir και sofosbuvir, οι οποίες χορηγούνται σε μορφή κοκκίων. Το Harvoni χορηγείται για τη θεραπεία της χρόνιας (μακροχρόνιας) λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C σε **ενήλικες και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω**.

Η ηπατίτιδα C είναι μια λοίμωξη του ήπατος που προκαλείται από έναν ιό. Οι δραστικές ουσίες στο φάρμακο δρουν μαζί αποκλείοντας δύο διαφορετικές πρωτεΐνες που χρειάζεται ο ιός για να αναπτυχθεί και να αναπαραχθεί, επιτρέποντας τη μόνιμη εξάλειψη της λοίμωξης από το σώμα.

Το Harvoni λαμβάνεται μερικές φορές μαζί με ένα άλλο φάρμακο, τη ριμπαβιρίνη.

Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τα άλλα φάρμακα που θα παίρνετε μαζί με το Harvoni. Εάν έχετε οποιοσδήποτε απορίες σχετικά με τα φάρμακά σας, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Harvoni

Μην πάρετε το Harvoni

- Σε περίπτωση **αλλεργίας** στο ledipasvir, στο sofosbuvir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης).

- **Εάν παίρνετε επί του παρόντος οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:**
 - **ριφαμπικίνη και ριφαμπουτίνη** (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης)
 - **Υπερικό** (φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
 - **καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη** (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων),
 - **ροσουβαστατίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης).

➔ Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις ισχύει για εσάς, **μην πάρετε το Harvoni και ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο γιατρός σας θα γνωρίζει εάν οποιοσδήποτε από τις ακόλουθες καταστάσεις εφαρμόζονται στην περίπτωση σας. Αυτές θα εξεταστούν πριν από την έναρξη της θεραπείας με Harvoni.

- **άλλα ηπατικά προβλήματα** εκτός από ηπατίτιδα C, για παράδειγμα
 - **εάν είστε σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος,**
 - **εάν έχετε σήμερα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B,** καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά,
- **νεφρικά προβλήματα ή εάν υποβάλλεστε σε νεφρική διύλιση,** δεδομένου ότι το Harvoni δεν έχει ελεγχθεί πλήρως σε ασθενείς με σοβαρά νεφρικά προβλήματα,
- **συνεχιζόμενη θεραπεία για HIV λοίμωξη,** καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Harvoni εάν:

- **παίρνετε επί του παρόντος ή έχετε πάρει τους τελευταίους μήνες, αμιοδαρόνη** για τη θεραπεία ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού, καθώς μπορεί να επιφέρει απειλητική για τη ζωή επιβράδυνση του καρδιακού σας ρυθμού. Εάν έχετε πάρει αυτό το φάρμακο ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο χορήγησης διαφορετικής θεραπείας. Εάν απαιτείται θεραπεία με Harvoni, μπορεί να χρειάζεστε επιπλέον καρδιακή παρακολούθηση.
- **πάσχετε από διαβήτη.** Ενδέχεται να απαιτείται στενότερη παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος ή/και προσαρμογή των αντιδιαβητικών σας φαρμάκων μετά την έναρξη λήψης του Harvoni. Ορισμένοι διαβητικοί ασθενείς έχουν εμφανίσει χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπογλυκαιμία) μετά την έναρξη της θεραπείας με φάρμακα όπως το Harvoni.

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν παίρνετε επί του παρόντος ή έχετε πάρει τους τελευταίους μήνες, οποιαδήποτε φάρμακα για καρδιακά προβλήματα και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίζετε:

- βραδύ ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό, ή προβλήματα καρδιακού ρυθμού,
- δυσκολία στην αναπνοή ή επιδείνωση υπάρχουσας δύσπνοιας,
- πόνο στον θώρακα,
- αίσθημα ζάλης
- αίσθημα παλμών,
- τάση λιποθυμίας ή λιποθυμία

Εξετάσεις αίματος

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία σας με το Harvoni. Αυτό γίνεται έτσι ώστε:

- Ο γιατρός σας να μπορέσει να αποφασίσει εάν πρέπει να πάρετε το Harvoni και για πόσο χρονικό διάστημα,
- Ο γιατρός σας να μπορέσει να επιβεβαιώσει ότι η θεραπεία σας έχει λειτουργήσει και δεν έχετε πλέον τον ιό της ηπατίτιδας C.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Η χρήση του Harvoni σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

Άλλα φάρμακα και Harvoni

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Η βαρφαρίνη και άλλα παρόμοια φάρμακα ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης K και χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των εξετάσεων αίματος στις οποίες πρέπει να υποβληθείτε, προκειμένου να ελεγχθεί η πήξη του αίματος.

Η ηπατική σας λειτουργία μπορεί να αλλάξει με τη θεραπεία της ηπατίτιδας C και μπορεί ενδεχομένως να επηρεαστούν άλλα φάρμακα (π.χ. φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος κ.λπ.). Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθεί στενά αυτά τα άλλα φάρμακα που παίρνετε και να κάνει προσαρμογές σε αυτά μετά από την έναρξη της θεραπείας σας με το Harvoni.

Εάν δεν είστε βέβαιοι σχετικά με τη λήψη οποιωνδήποτε άλλων φαρμάκων, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ορισμένα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται με το Harvoni:

- **Μην πάρετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο το οποίο περιέχει sofosbuvir, μία από τις δραστικές ουσίες στο Harvoni.**
- **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα παρακάτω:**
 - **αμιδοαρόνη** για τη θεραπεία του ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού
 - **tenofovir disoproxil fumarate** ή οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που περιέχει tenofovir disoproxil fumarate, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία HIV λοίμωξης
 - **διγοξίνη** που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρδιακών παθήσεων
 - **δαβιγατράνη** που χρησιμοποιείται για την αραιώση του αίματος
 - **στατίνες** που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης
 - **ριφαπεντίνη** (αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης)
 - **οξκαρβαζεπίνη** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας και την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων)
 - **tipranavir** (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία HIV λοίμωξης).

Η λήψη του Harvoni με οποιοδήποτε από αυτά μπορεί να κάνει τα φάρμακα να σταματήσουν να λειτουργούν σωστά ή μπορεί να επιδεινώσει οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε.

- **Συμβουλευτείτε έναν γιατρό ή φαρμακοποιό** εάν παίρνετε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία **στομαχικών ελκών, αισθήματος καύσου ή γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης**. Αυτό περιλαμβάνει:
 - αντιόξινα (όπως υδροξείδιο του αργιλίου/μαγνησίου ή ανθρακικό ασβέστιο). Αυτά πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά το Harvoni.
 - αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (όπως ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, ραβεπραζόλη, παντοπραζόλη και εσομεπραζόλη). Αυτά πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα με το Harvoni. Μην πάρετε αναστολείς της αντλίας πρωτονίων πριν από το Harvoni. Ο γιατρός

σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε.

- Ανταγωνιστές των Η₂-υποδοχέων (όπως φαμοτιδίνη, σιμετιδίνη, νιζατιδίνη ή ρανιτιδίνη). Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει ένα διαφορετικό φάρμακο ή να αναπροσαρμόσει τη δόση του φαρμάκου που παίρνετε.

Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την ποσότητα του ledipasvir στο αίμα σας. Εάν παίρνετε ένα από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας είτε θα σας χορηγήσει ένα διαφορετικό φάρμακο για στομαχικά έλκη, αίσθημα καύσου ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, είτε θα σας υποδείξει πώς και πότε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση και αντισύλληψη

Οι επιδράσεις του Harvoni κατά τη διάρκεια της κύησης δεν είναι γνωστές. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Η κύηση πρέπει να αποφεύγεται εάν το Harvoni λαμβάνεται μαζί με ριμπαβιρίνη. Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε την παράγραφο «Κύηση» στο φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης πολύ προσεκτικά. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να είναι πολύ επιβλαβής για ένα αγέννητο μωρό. Συνεπώς, πρέπει να λαμβάνονται ειδικές προφυλάξεις στη σεξουαλική δραστηριότητα εάν υπάρχει οποιαδήποτε πιθανότητα να συμβεί κύηση.

- Εσείς ή ο/η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Harvoni μαζί με ριμπαβιρίνη και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά από αυτήν. Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε την παράγραφο «Κύηση» στο φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης πολύ προσεκτικά. Ρωτήστε τον γιατρό σας για μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης που είναι κατάλληλη για σας.
- Εάν εσείς ή η σύντροφός σας μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Harvoni και τη ριμπαβιρίνη ή στους μήνες που θα ακολουθήσουν, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Harvoni. Δεν είναι γνωστό εάν το ledipasvir ή το sofosbuvir, οι δύο δραστικές ουσίες του Harvoni, περνούν στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν αισθάνεσθε κόπωση αφού πάρετε το Harvoni, δεν πρέπει να συμμετέχετε σε δραστηριότητες που απαιτούν συγκέντρωση, για παράδειγμα, οδήγηση, ποδηλασία ή χειρισμός μηχανημάτων.

Τα κοκκία Harvoni περιέχουν λακτόζη

- **Αν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.**

Τα κοκκία Harvoni περιέχουν νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23mg) ανά φακελάκι, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Harvoni

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Συνιστώμενη δόση

Το Harvoni πρέπει να λαμβάνεται όπως σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να παίρνετε το Harvoni και πόσους φακελίσκους θα πρέπει να παίρνετε.

Η συνιστώμενη δόση είναι **όλο το περιεχόμενο του φακελίσκου, λαμβανόμενο άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή.**

Χορήγηση των κοκκίων Harvoni με τροφή ως βοήθημα για την κατάποση:

1. Κρατήστε τον φακελίσκο με τη γραμμή κοπής στο επάνω μέρος
2. Ανακινήστε τον φακελίσκο ήπια για να κατακαθίσει το περιεχόμενο
3. Ανοίξτε τον φακελίσκο σχίζοντας κατά μήκος της γραμμής κοπής ή χρησιμοποιήστε ψαλίδι για να κόψετε κατά μήκος της γραμμής
4. Πασπαλίστε προσεκτικά όλο το περιεχόμενο του φακελίσκου σε μία ή περισσότερες κουταλιές μη όξινης, μαλακής τροφής, όπως σιρόπι σοκολάτας, πουρές πατάτας ή παγωτό, σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη
5. Βεβαιωθείτε ότι δεν έχουν απομείνει κοκκία στον φακελίσκο.
6. Πάρτε όλα τα κοκκία εντός 30 λεπτών μετά από ήπια ανάμειξη με την τροφή
7. Καταπιείτε μαζί την τροφή με τα κοκκία χωρίς να μασήσετε, για να αποφύγετε την πικρή γεύση. Βεβαιωθείτε ότι έχει καταναλωθεί όλη η τροφή.

Χορήγηση των κοκκίων Harvoni χωρίς τροφή ή νερό ή με νερό ως βοήθημα για την κατάποση:

1. Κρατήστε τον φακελίσκο με τη γραμμή κοπής στο επάνω μέρος
2. Ανακινήστε τον φακελίσκο ήπια για να κατακαθίσει το περιεχόμενο
3. Ανοίξτε τον φακελίσκο σχίζοντας κατά μήκος της γραμμής κοπής ή χρησιμοποιήστε ψαλίδι για να κόψετε κατά μήκος της γραμμής
4. Τα κοκκία μπορούν να ληφθούν κατευθείαν από το στόμα και να καταποθούν χωρίς μάσηση, για την αποφυγή της πικρής γεύσης, ή με μη όξινα υγρά, όπως το νερό. **Μην** χρησιμοποιείτε χυμούς φρούτων, για παράδειγμα μήλου, κράνμπερι, σταφυλιού, πορτοκαλιού, ανανά, καθώς είναι όξινοι και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.
5. Βεβαιωθείτε ότι δεν έχουν απομείνει κοκκία στον φακελίσκο.
6. Καταπιείτε όλα τα κοκκία.

Εάν παίρνετε ένα αντιόξινο, πάρτε το τουλάχιστον 4 ώρες πριν ή τουλάχιστον 4 ώρες μετά το Harvoni.

Εάν παίρνετε έναν αναστολέα της αντλίας πρωτονίων, πάρτε τον αναστολέα της αντλίας πρωτονίων ταυτόχρονα με το Harvoni. Μην τον πάρετε πριν από το Harvoni.

Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε το Harvoni, μπορεί να επηρεαστεί η ποσότητα του Harvoni στο αίμα σας. Αυτό μπορεί να κάνει το Harvoni να δρα λιγότερο καλά.

- Εάν κάνετε εμετό **λιγότερο από 5 ώρες αφού** πάρετε το Harvoni, πάρτε άλλη μια δόση.
- Εάν κάνετε εμετό **περισσότερο από 5 ώρες αφού** πάρετε το Harvoni, δεν χρειάζεται να πάρετε άλλη δόση μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Harvoni από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή με το κοντινότερο τμήμα επειγόντων περιστατικών αμέσως για συμβουλές. Να κρατάτε τον φακελίσκο και το κουτί μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε εύκολα να περιγράψετε τι έχετε πάρει.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Harvoni

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε μια δόση αυτού του φαρμάκου.

Εάν τυχόν παραλείψετε μια δόση, υπολογίστε πόσος χρόνος έχει περάσει αφότου πήρατε για τελευταία φορά το Harvoni:

- **Εάν το παρατηρήσετε εντός 18 ωρών** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Harvoni, πρέπει να πάρετε τη δόση το συντομότερο δυνατόν. Κατόπιν πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη σας ώρα.
- **Εάν είναι 18 ώρες ή περισσότερο** από την ώρα που συνήθως παίρνετε το Harvoni, περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα).

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Harvoni

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν δεν σας πει ο γιατρός σας. Είναι πολύ σημαντικό να ολοκληρώσετε τον πλήρη κύκλο θεραπείας για να δώσετε στο φάρμακο τις καλύτερες πιθανότητες να θεραπεύσει τη λοίμωξή σας από τον ιό της ηπατίτιδας C.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν παίρνετε το Harvoni μπορεί να παρουσιάσετε μία ή περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες παρακάτω:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- αίσθημα κόπωσης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- εξάνθημα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Harvoni

Η συχνότητα των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

- πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού (αγγειοοίδημα).

Άλλες επιδράσεις που μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με sofosbuvir:

Η συχνότητα των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

- διάχυτο σοβαρό εξάνθημα με ξεφλούδισμα του δέρματος, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, φουσκάλες στο στόμα, τα μάτια και/ή τα γεννητικά όργανα (σύνδρομο Stevens-Johnson).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων

ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Harvoni

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Harvoni

Οι δραστικές ουσίες είναι ledipasvir και sofosbuvir.

- Το **Harvoni 33,75 mg/150 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο** περιέχει 33,75 mg ledipasvir και 150 mg sofosbuvir.
- Το **Harvoni 45 mg/200 mg επικαλυμμένα κοκκία σε φακελίσκο** περιέχει 45 mg ledipasvir και 200 mg sofosbuvir.
- **Τα άλλα συστατικά** είναι κοποβιδόνη, λακτόζη μονοϋδρική, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη, ταλκ, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη, οξείδιο του σιδήρου κίτρινο, οξείδιο του σιδήρου ερυθρό, αμινο-μεθακρυλικό συμπολυμερές

Εμφάνιση του Harvoni και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα κοκκία είναι πορτοκαλί και περιέχονται σε φακελίσκο.

Είναι διαθέσιμο το ακόλουθο μέγεθος συσκευασίας:

- εξωτερικό κουτί που περιέχει 28 φακελίσκους

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Espana

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

France

Gilead Sciences
Tel: + 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

Island

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Osterreich

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

Romania

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

Slovenija

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

Slovenska 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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.