

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obalené tablety  
Harvoni 45 mg/200 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obalené tablety

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

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 157 mg laktózy (ako monohydrát) a 47 mikrogramov oranžovej žlte FCF.

Harvoni 45 mg/200 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 45 mg ledipasviru a 200 mg sofosbuviru.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 78 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obalené tablety

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

Harvoni 45 mg/200 mg filmom obalené tablety

Biela filmom obalená tableta v tvare kapsuly s rozmermi približne 14 mm x 7 mm má na jednej strane vtlačené označenie „GSI“ a na druhej strane „HRV“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Harvoni je indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) dospelým a pediatickým pacientom vo veku 3 rokov a starším (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

## Dávkovanie

Odporúčaná dávka Harvoni u dospelých je 90 mg/400 mg jedenkrát denne, s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Odporúčaná dávka Harvoni u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších je založená na telesnej hmotnosti (podrobnosti v tabuľke 2) a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Granulátová forma Harvoni je dostupná na liečbu chronickej infekcie HCV u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním filmom obalených tabliet. Prečítajte si súhrn charakteristických vlastností lieku Harvoni 33,75 mg/150 mg alebo 45 mg/200 mg granulát.

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

Populácia pacientov (vrátane pacientov súčasne infikovaných HIV)	Liečba a trvanie liečby
<i>Dospelí a pediatrickí pacienti vo veku 3 rokov a starší<sup>a</sup> s CHC genotypu 1, 4, 5 alebo 6</i>	
Pacienti bez cirhózy	Harvoni počas 12 týždňov. - Harvoni počas 8 týždňov sa môže zväziť u predtým neliečených pacientov s infekciou genotypu 1 (pozri časť 5.1, štúdia ION-3).
Pacienti s kompenzovanou cirhózou	Harvoni + ribavirín <sup>b,c</sup> počas 12 týždňov alebo Harvoni (bez ribavirínu) počas 24 týždňov.  - Harvoni (bez ribavirínu) počas 12 týždňov sa môže zväziť u pacientov, ktorí sa považujú za pacientov s nízkym rizikom klinickej progresie ochorenia a pre ktorých sú k dispozícii ďalšie možnosti opätovnej liečby (pozri časť 4.4).
Pacienti, ktorí sú po transplantácii pečene bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou	Harvoni + ribavirín <sup>b,c</sup> počas 12 týždňov (pozri časť 5.1). - Harvoni (bez ribavirínu) počas 12 týždňov (u pacientov bez cirhózy) alebo 24 týždňov (u pacientov s cirhózou) sa môže zväziť u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba ribavirínom alebo s intoleranciou ribavirínu.
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou bez ohľadu na stav transplantácie	Harvoni + ribavirín <sup>d</sup> počas 12 týždňov (pozri časť 5.1). - Harvoni (bez ribavirínu) počas 24 týždňov sa môže zväziť u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba ribavirínom alebo s intoleranciou ribavirínu.
<i>Dospelí a pediatrickí pacienti vo veku 3 rokov a starší<sup>a</sup> s CHC genotypu 3</i>	
Pacienti s kompenzovanou cirhózou a/alebo zlyhaním predchádzajúcej liečby	Harvoni + ribavirín <sup>b</sup> počas 24 týždňov (pozri časti 4.4 a 5.1).

a Odporúčania na dávkovanie Harvoni na základe telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších nájdete v tabuľke 2.

b Dospelí: ribavirín na základe telesnej hmotnosti (< 75 kg = 1 000 mg a ≥ 75 kg = 1 200 mg), podáva sa perorálne, v dvoch rozdelených dávkach, s jedlom.

c Pediatrickí pacienti: odporúčania na dávkovanie ribavirínu nájdete v tabuľke 4 nižšie.

d Odporúčania na dávkovanie ribavirínu u dospelých pacientov s dekompenzovanou cirhózou nájdete v tabuľke 3 nižšie.

**Tabuľka 2: Dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších užívajúcich tablety Harvoni\***

Telesná hmotnosť (kg)	Dávkovanie tabliet Harvoni	Denná dávka ledipasviru/sofosbuviru
≥ 35	jedna tableta 90 mg/400 mg jedenkrát denne alebo dve tablety 45 mg/200 mg jedenkrát denne	90 mg/400 mg/deň
17 až < 35	jedna tableta 45 mg/200 mg jedenkrát denne	45 mg/200 mg/deň

\* Harvoni je dostupný aj ako granulát na použitie u pediatrických pacientov s CHC vo veku 3 rokov a starších (pozri časť 5.1). Pacientom s telesnou hmotnosťou < 17 kg sa neodporúča užívať tablety. Prečítajte si súhrn charakteristických vlastností lieku Harvoni 33,75 mg/150 mg alebo 45 mg/200 mg granulát.

**Tabuľka 3: Pokyny na dávkovanie ribavirínu podávaného spolu s Harvoni dospelým pacientom s dekompenzovanou cirhózou**

Pacient	Dávka ribavirínu*
Childovo-Pughovo-Turcotteovo skóre (CPT) triedy B cirhózy pred transplantáciou	1 000 mg denne u pacientov s hmotnosťou < 75 kg a 1 200 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 75 kg
Skóre CPT triedy C cirhózy pred transplantáciou	Ak je začiatková dávka 600 mg dobre znášaná, môže sa titrovať až do maximálne 1 000/1 200 mg (1 000 mg u pacientov s hmotnosťou < 75 kg a 1200 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 75 kg). Ak začiatková dávka nie je dobre znášaná, má sa znížiť v súlade s klinickou indikáciou na základe hladín hemoglobínu.
Skóre CPT triedy B alebo C cirhózy po transplantácii	

\* Ak nie je možné z dôvodov znášanlivosti dosiahnuť lepšiu normalizáciu dávky ribavirínu (podľa hmotnosti alebo renálnej funkcie), je potrebné zvážiť 24-týždňovú liečbu kombináciou Harvoni + ribavirínu, aby sa minimalizovalo riziko relapsu.

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

U pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších sa odporúča nasledujúce dávkovanie ribavirínu, pri ktorom je ribavirín rozdelený do dvoch denných dávok a podáva sa s jedlom:

**Tabuľka 4: Pokyny na dávkovanie ribavirínu pri podávaní s Harvoni pediatrickým pacientom vo veku 3 rokov a starším.**

Telesná hmotnosť v kg	Dávka ribavirínu*
< 47	15 mg/kg/deň
47-49	600 mg/deň
50-65	800 mg/deň
66-74	1 000 mg/deň
> alebo = 75	1 200 mg/deň

\* Denná dávka ribavirínu je založená na telesnej hmotnosti a podáva sa perorálne v dvoch rozdelených dávkach s jedlom.

#### *Úprava dávky ribavirínu u dospelých užívajúcich 1 000-1 200 mg denne*

Ak sa Harvoni používa v kombinácii s ribavirínom a u pacienta sa vyskytne závažná nežiaduca reakcia potenciálne súvisiaca s ribavirínom, má sa podľa potreby upraviť jeho dávka alebo sa má prerušiť liečba ribavirínom, až do ustúpenia nežiaducej reakcie alebo zmiernenia jej závažnosti. Tabuľka 5 obsahuje pokyny na úpravu dávky a na prerušenie liečby na základe koncentrácie hemoglobínu a stavu srdcovej činnosti pacienta.

**Tabuľka 5: Pokyny na úpravu dávky ribavirínu pri súbežnom podávaní s Harvoni u dospelých**

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

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

#### *Pediatrická populácia vo veku < 3 rokov*

Bezpečnosť a účinnosť Harvoni u pediatrických pacientov vo veku < 3 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### *Vynechaná dávka*

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

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Poškodenie obličiek*

U pacientov s miernym alebo stredným poškodením obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni.

Údaje o bezpečnosti u pacientov so závažným poškodením obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a s ochorením obličiek v konečnom štádiu (*End Stage Renal Disease*, ESRD) vyžadujúcim dialýzu sú obmedzené. Harvoni možno u týchto pacientov použiť bez úpravy dávkovania, ak nie sú k dispozícii žiadne iné relevantné možnosti liečby (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

#### *Poškodenie pečene*

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

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

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

### 4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné podávanie s rosuvastatínom (pozri časť 4.5).

#### Použitie so silnými induktormi P-gp

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Harvoni sa nemá podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi sofosbuvir.

#### Aktivita špecifická pre jednotlivé genotypy

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

Klinické údaje podporujúce používanie Harvoni u dospelých infikovaných HCV genotypu 3 sú obmedzené (pozri časť 5.1). Relatívna účinnosť 12-týždňového režimu liečby pozostávajúceho z ledipasviru/sofosbuviru a ribavirínu v porovnaní s 24-týždňovým režimom liečby sofosbuvírom a ribavirínom sa neskúmala. Konzervatívna 24-týždňová liečba sa odporúča pre všetkých predtým liečených pacientov s genotypom 3 a pre predtým neliečených pacientov s genotypom 3, ktorí majú cirhózu (pozri časť 4.2). Pri infekcii s genotypom 3 zvážte použitie Harvoni (vždy v kombinácii s ribavirínom) len u pacientov, u ktorých sa predpokladá vysoké riziko progresie klinického ochorenia a u ktorých nie sú dostupné alternatívne možnosti liečby.

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

#### Závažná bradykardia a srdcová blokáda

Ak sa režimy obsahujúce sofosbuvir použili v kombinácii s amiodarónom, pozorovali sa život ohrozujúce prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády. Bradykardia sa zvyčajne objavila v priebehu niekoľkých hodín až dní, ale boli pozorované aj prípady s dlhším časom do nástupu, väčšinou do 2 týždňov od začatia liečby HCV.

Amiodarón sa má používať u pacientov užívajúcich Harvoni, len ak iné alternatívne antiarytmické liečby nie sú tolerované alebo sú kontraindikované.

Ak sa súbežné použitie amiodarónu považuje za nevyhnutné, odporúča sa pacientov hospitalizovať na účely sledovania srdca počas prvých 48 hodín súbežného podávania a následne sa má u pacientov sledovať srdcová frekvencia ambulantne alebo prostredníctvom samosledovania každý deň aspoň počas prvých 2 týždňov liečby.

Z dôvodu dlhého polčasu amiodarónu sa má vykonať sledovanie srdca opísané vyššie aj u pacientov, ktorí v posledných mesiacoch prestali užívať amiodarón a ktorí majú začať užívať Harvoni.

Všetci pacienti, ktorí súbežne užívajú alebo nedávno užívali amiodarón, majú byť upozornení na príznaky bradykardie a srdcovej blokády a má sa im odporučiť, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich tieto príznaky vyskytnú.

### Použitie u diabetických pacientov

U pacientov s cukrovkou sa môže po začatí liečby vírusu hepatitídy C (HCV) priamo pôsobiacimi antivirotikami zlepšiť kontrola glykémie, čo môže potenciálne viesť k symptomatickej hypoglykémii. Hladina glukózy u pacientov s cukrovkou, začínajúcich liečbu priamo pôsobiacimi antivirotikami sa má dôkladne sledovať, najmä počas prvých troch mesiacov, a v prípade potreby sa má upraviť ich súčasná diabetická liečba. Lekár, ktorý má na starosti diabetickú liečbu pacienta, má byť informovaný o začatí liečby priamo pôsobiacimi antivirotikami.

### Súbežná infekcia HCV/HBV (vírus hepatitídy B)

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

### Liečba pacientov s predchádzajúcou expozíciou priamo účinkujúcim HCV antivirotikám

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

### Poškodenie obličiek

Údaje o bezpečnosti u pacientov so závažným poškodením obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a s ESRD vyžadujúcim hemodialýzou sú obmedzené. Harvoni možno u týchto pacientov použiť bez úpravy dávkovania, ak nie sú k dispozícii žiadne iné relevantné možnosti liečby (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2). Pri používaní Harvoni v kombinácii s ribavirínom si pozrite aj súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín ohľadne pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) < 50 ml/min (pozri časť 5.2).

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

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

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

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

### Použitie s niektorými antiretrovírusovými režimami liečby HIV

Harvoni preukázateľne zvyšoval expozíciu tenofoviru, najmä pri súbežnom používaní v režime liečby HIV obsahujúcom tenofovir-dizoproxilfumarát a posilňovač farmakokinetických vlastností (ritonavir

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

#### Použitie s inhibítormi reductázy HMG-CoA

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

#### Pediatrická populácia

Harvoni sa neodporúča používať u pediatrických pacientov vo veku < 3 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť lieku neboli v tejto populácii stanovené.

#### Pomocné látky

Harvoni obsahuje azofarbivo oranžovú žlt' FCF (E110), ktorá môže spôsobiť alergické reakcie. Obsahuje aj laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

#### Potenciál účinku Harvoni na iné lieky

Ledipasvir je *in vitro* inhibítorom liekového transportéra P-gp a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP) a môže zvyšovať črevnú absorpciu súbežne podávaných substrátov týchto transportérov.

#### Potenciál účinku iných liekov na Harvoni

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

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



sa žiadne klinicky významné liekové interakcie s ledipasvirom/sofosbuvvirom sprostredkované enzýmami CYP450 alebo UGT1A1.

#### Pacienti liečení antagonistami vitamínu K

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

#### Vplyv liečby priamo pôsobiacimi antivirotikami (DAA) na lieky metabolizované pečeňou

Farmakokinetika liekov, ktoré sú metabolizované pečeňou (napr. imunosupresíva ako sú inhibítory kalcineurínu), môže byť ovplyvnená zmenami funkcie pečene počas liečby DAA v súvislosti s klírensom vírusu HCV.

#### Interakcie medzi Harvoni a inými liekmi

Tabuľka 6 uvádza zoznam stanovených alebo potenciálne klinicky významných liekových interakcií (pričom 90 % interval spoľahlivosti [IS] pomeru priemerných hodnôt zistených geometrickou metódou najmenších štvorcov [GLSM] bol v rámci „↔“, presahoval „↑“ alebo nedosahoval „↓“ vopred stanovené hranice ekvivalencie). Uvedené liekové interakcie sa zakladajú na štúdiách vykonaných buď s ledipasvirom/sofosbuvvirom alebo ledipasvirom a sofosbuvvirom ako samostatnými látkami alebo sú predpokladanými liekovými interakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť s ledipasvirom/sofosbuvvirom. Táto tabuľka nezahŕňa všetky interakcie.

**Tabuľka 6: Interakcie medzi Harvoni a inými liekmi**

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
<b>LÁTKY ZNIŽUJÚCE KYSELINY</b>		
		Rozpustnosť ledipasviru sa znižuje so zvyšovaním pH. Očakáva sa, že lieky, ktoré zvyšujú žalúdočné pH, znižujú koncentráciu ledipasviru.
<i>Antacidá</i>		
napr. hydroxid hlinitý alebo horečnatý, uhličitan vápenatý	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ ledipasvir ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007  (zvýšenie žalúdočnej pH)	Odporúča sa podávať antacidum a Harvoni s odstupom 4 hodín.

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
<i>Antagonisty H<sub>2</sub>-receptorov</i>		
famotidín (40 mg jednorazová dávka)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) <sup>c, d</sup>  famotidín podávaný súbežne s Harvoni <sup>d</sup>  cimetidín <sup>e</sup> nizatidín <sup>e</sup> ranitidín <sup>e</sup>	ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)  (zvýšenie žalúdočnej pH)	Antagonisty H <sub>2</sub> -receptorov sa môžu podávať súbežne s Harvoni alebo s odstupom v dávke, ktorá neprekročí dávky porovnateľné s famotidínom 40 mg dvakrát denne.
famotidín (40 mg jednorazová dávka)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) <sup>c, d</sup>  famotidín podávaný 12 hodín pred Harvoni <sup>d</sup>	ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)  sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)  (zvýšenie žalúdočnej pH)	
<i>Inhibítory protónovej pumpy</i>		
omeprazol (20 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) <sup>c</sup>  omeprazol podávaný súbežne s Harvoni  lanzoprazol <sup>e</sup> rabeprazol <sup>e</sup> pantoprazol <sup>e</sup> ezomeprazol <sup>e</sup>	ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)  sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)  (zvýšenie žalúdočnej pH)	Dávky inhibítorov protónovej pumpy porovnateľné s omeprazolom 20 mg sa môžu podávať súbežne s Harvoni. Inhibítory protónovej pumpy sa nemajú užívať pred Harvoni.
<b>ANTIARYTMIKÁ</b>		
amiodarón	Neznámy účinok na koncentrácie amiodarónu, sofosbuviru a ledipasviru.	Súbežné podávanie amiodarónu s režimom obsahujúcim sofosbuvir môže viesť k závažnej symptomatickej bradykardii. Používajte len v prípade, ak k dispozícii nie je žiadna iná alternatíva. Ak sa tento liek podáva spolu s Harvoni, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta (pozri časti 4.4 a 4.8).

Liek podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
digoxín	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↑ digoxín ↔ ledipasvir ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007  (inhibícia P-gp)	Súbežné podávanie Harvoni s digoxínom môže zvýšiť koncentráciu digoxínu. Pri súbežnom podávaní s Harvoni treba postupovať opatrne a odporúča sa sledovanie terapeutick <sup>e</sup> j koncentrácie digoxínu.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
dabigatránetexilát	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↑ dabigatrán ↔ ledipasvir ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007  (inhibícia P-gp)	Pri súbežnom podávaní dabigatránetexilátu s Harvoni sa odporúča klinické sledovanie zamerané na príznaky krvácania a anémie. Pacientov so zvýšeným rizikom krvácania z dôvodu zvýšenej expozície dabigatránu je možné identifikovať pomocou koagulačného testu.
Antagonisty vitamínu K	Interakcia sa neskúmala.	V prípade všetkých antagonistov vitamínu K sa odporúča pozorné sledovanie INR. Dôvodom sú zmeny vo funkcii pečene počas liečby liekom Harvoni.
<b>ANTIKONVULZIVA</b>		
fenobarbital fentyoín	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007  (indukcia P-gp)	Harvoni je kontraindikovaný s fenobarbitalom a fentyoínom (pozri časť 4.3).
karbamazepín	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ ledipasvir  <i>Pozorované:</i> sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C <sub>min</sub> (NA)  (indukcia P-gp)	Harvoni je kontraindikovaný s karbamazepínom (pozri časť 4.3).
oxkarbazepín	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007  (indukcia P-gp)	Pri súbežnom podávaní Harvoni s oxkarbazepínom sa očakáva zníženie koncentrácie ledipasviru a sofosbuviru, čo vedie k zníženému terapeutickému účinku Harvoni. Takéto súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
<b>ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LIEKY</b>		
rifampicín (600 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka) <sup>d</sup>	<p>Interakcia sa neskúmala.</p> <p><i>Očakáva sa:</i> rifampicín ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Pozorované:</i> ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)</p> <p>(indukcia P-gp)</p>	Harvoni je kontraindikovaný s rifampicínom (pozri časť 4.3).
rifampicín (600 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) <sup>d</sup>	<p>Interakcia sa neskúmala.</p> <p><i>Očakáva sa:</i> rifampicín ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Pozorované:</i> sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(indukcia P-gp)</p>	
rifabutín	<p>Interakcia sa neskúmala.</p> <p><i>Očakáva sa:</i> ↓ ledipasvir</p> <p><i>Pozorované:</i> sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>(indukcia P-gp)</p>	Harvoni je kontraindikovaný s rifabutínom (pozri časť 4.3).
rifapentín	<p>Interakcia sa neskúmala.</p> <p><i>Očakáva sa:</i> ↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007 (indukcia P-gp)</p>	Pri súbežnom podávaní Harvoni s rifapentínom sa očakáva zníženie koncentrácie ledipasviru a sofosbuviru, čo vedie k zníženému terapeutickému účinku Harvoni. Takéto súbežné podávanie sa neodporúča.

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
<b>SEDATÍVA/HYPNOTIKA</b>		
<p>midazolam (2,5 mg jednorazová dávka)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka)</p> <p>ledipasvir (90 mg jedenkrát denne)</p>	<p><i>Pozorované:</i></p> <p>midazolam ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (inhibícia CYP3A)</p> <p>midazolam ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (indukcia CYP3A)</p> <p><i>Očakáva sa:</i></p> <p>↔ sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani midazolamu.</p>
<b>HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITORY REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY</b>		
<p>efavirenz/ emtricitabín/ tenofovir-dizoproxilfumarát (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jedenkrát denne)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne)<sup>c, d</sup></p>	<p>efavirenz ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>emtricitabín ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C<sub>min</sub> 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)</p>	<p>Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani efavirenu/ emtricitabínu/ tenofovir-dizoproxilfumarátu.</p>

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

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

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



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

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

Liek podľa terapeutickkej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
pravastatín <sup>g</sup>	↑ pravastatín	Súbežné podávanie Harvoni s pravastatínom môže výrazne zvýšiť koncentráciu pravastatínu, čo je spojené so zvýšeným rizikom myopatie. U týchto pacientov sa odporúča klinické a biochemické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 4.4).
iné statíny	Očakáva sa: ↑ statíny	Nemožno vylúčiť interakcie s inými inhibítormi reductázy HMG-CoA. Pri súbežnom podávaní s Harvoni sa má zvážiť zníženie dávky statínov a má sa vykonávať dôkladné sledovanie nežiaducich reakcií na statíny (pozri časť 4.4).
<b><i>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ</i></b>		
metadón	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ ledipasvir	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani metadónu.
metadón (udržiavacia liečba metadónom [30 až 130 mg/denne])/ sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) <sup>d</sup>	R-metadón ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-metadón ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
<b><i>IMUNOSUPRESÍVA</i></b>		
cyklosporín <sup>g</sup>	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ ledipasvir ↔ cyklosporín	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani cyklosporínu na začiatku súbežného podávania. Následne môže byť potrebné pozorné sledovanie a prípadne úprava dávky cyklosporínu.
cyklosporín (600 mg jednorazová dávka)/ sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) <sup>h</sup>	cyklosporín ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)  sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
takrolimus	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ ledipasvir	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani takrolimusu na začiatku súbežného podávania. Následne môže byť potrebné pozorné sledovanie a prípadne úprava dávky takrolimusu.
takrolimus (5 mg jednorazová dávka)/sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) <sup>h</sup>	takrolimus ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)  sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	

#### PERORÁLNA ANTIKONCEPCIA

norgestimát/ etinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinylestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg jedenkrát denne) <sup>d</sup>	norelgestromín ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)  norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)  etinylestradiol ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnej antikoncepcie.
norgestimát/ etinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinylestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) <sup>d</sup>	norelgestromín ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)  norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)  etinylestradiol ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)	

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

b Všetky interakčné štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov.

c Podávané ako Harvoni.

d Hranice bez farmakokinetickej interakcie sú na úrovni 70-143 %.

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

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

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

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

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

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

### Gravidita

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

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

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

### Dojčenie

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

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

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

### Fertilita

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

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

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu u dospelých

Hodnotenie bezpečnosti Harvoni bolo založené hlavne na súhrne klinických štúdií fázy 3 bez kontroly, ktorých sa zúčastnilo 1952 pacientov, ktorí dostávali Harvoni počas 8, 12 alebo 24 týždňov, vrátane 872 pacientov, ktorí dostávali Harvoni v kombinácii s ribavirínom.

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

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

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich udalostí

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek boli identifikované pri liečbe Harvoni (tabuľka 7). Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa tried telesných orgánových systémov a frekvencií. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) alebo veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ).

#### **Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie na liek identifikované pri liečbe Harvoni**

Frekvencia	Nežiaduca reakcia na liek
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Veľmi časté	bolesť hlavy
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Časté	vyrážka
Neznáme	angioedém
<i>Celkové poruchy:</i>	
Veľmi časté	únava

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

Bezpečnostný profil ledipasviru/sofosbuviru s ribavirínom počas 12 alebo 24 týždňov liečby u dospelých s dekompenzovaným ochorením pečene a/alebo u pacientov po transplantácii pečene sa hodnotil v dvoch otvorených štúdiách (SOLAR-1 a SOLAR-2). U pacientov s dekompenzovanou cirhózou a/alebo u tých, ktorí boli po transplantácii pečene a ktorí dostávali ledipasvir/sofosbuvir s ribavirínom, neboli zistené žiadne nové nežiaduce reakcie na liek. Aj keď sa nežiaduce udalosti vrátane závažných nežiaducich udalostí vyskytli v tejto štúdii častejšie v porovnaní so štúdiami, z ktorých boli vylúčení dekompenzovaní pacienti a/alebo pacienti, ktorí boli po transplantácii pečene, tieto pozorované nežiaduce udalosti boli očakávanými nežiaducimi udalosťami, ktoré sú klinickým následkom pokročilého ochorenia pečene a/alebo transplantácie alebo boli v súlade so známym bezpečnostným profilom ribavirínu (pozri časť 5.1 s podrobnými informáciami tejto štúdie).

Počas liečby došlo u 39 % pacientov liečených ledipasvirom/sofosbuvírom s ribavirínom k poklesu koncentrácie hemoglobínu na  $< 10$  g/dl a u 13 % na  $< 8,5$  g/dl. Liečba ribavirínom sa ukončila u 15 % pacientov.

U 7 % príjemcov transplantovanej pečene došlo k modifikácii ich imunosupresívnych látok.

#### Pacienti s poškodením obličiek

Ledipasvir/sofosbuvir sa podával počas 12 týždňov 18 pacientom s CHC genotypu 1 a so závažným poškodením obličiek v otvorenej štúdii (štúdia 0154). V tomto obmedzenom súbore údajov o klinickej bezpečnosti nebola miera nežiaducich udalostí jasne zvýšená oproti očakávaniam u pacientov so závažným poškodením obličiek.

Bezpečnosť lieku Harvoni sa hodnotila v 12-týždňovej nekontrolovanej štúdii s 95 pacientmi s ESRD vyžadujúcim dialýzu (štúdia 4063). Za týchto podmienok sa expozícia metabolitu sofosbuviru

GS-331007 zvýšila 20-násobne a prekročila hladiny, pri ktorých boli v predklinických skúšaníach pozorované nežiaduce reakcie. V tomto obmedzenom súbore údajov o klinickej bezpečnosti nebola miera nežiaducich udalostí a prípadov smrti jasne zvýšená oproti očakávaniam u pacientov s ESRD.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Harvoni u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších sú založené na údajoch z otvorenej klinickej štúdie fázy 2 (štúdia 1116), do ktorej bolo zaradených 226 pacientov, ktorí boli liečení ledipasvirom/sofosbuvvirom počas obdobia 12 alebo 24 týždňov, alebo ledipasvirom/sofosbuvvirom a ribavirínom počas obdobia 24 týždňov. Pozorované nežiaduce reakcie boli v súlade s reakciami pozorovanými v klinických štúdiách s ledipasvirom/sofosbuvvirom u dospelých (pozri tabuľku 7).

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Srdcové arytmie*

Keď sa Harvoni používa s amiodarónom a/alebo inými liekmi, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu, pozorovali sa prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### *Poruchy kože*

Frekvencia neznáma: Stevenson-Johnsonov syndróm

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: priamo pôsobiace antivirotiká, ATC kód: J05AP51

#### Mechanizmus účinku

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

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

#### Antivírusová aktivita

Hodnoty EC<sub>50</sub> ledipasviru a sofosbuviru voči replikómom s úplnou dĺžkou alebo chimérickým replikómom kódujúcim sekvencie NS5A a NS5B z klinických izolátov sú uvedené v tabuľke 8. Prítomnosť 40 % ľudskeho séra nemala žiadny vplyv na anti-HCV aktivitu sofosbuviru, ale 12-násobne znížila anti-HCV aktivitu ledipasviru voči replikómom HCV genotypu 1a.

**Tabuľka 8: Aktivita ledipasviru a sofosbuviru voči chimérickým replikómom**

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

a Nestále replikóny prenášajúce NS5A alebo NS5B z izolátov pacienta.

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

#### Rezistencia

##### *V bunkovej kultúre*

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

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

##### *V klinických štúdiách – dospelí s genotypom 1*

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



a NS5B (limit testu 1 %) po začatí štúdie boli k dispozícii pre 37/37 a 36/37 pacientov, v uvedenom poradí.

Variety NS5A súvisiace s rezistenciou (*Resistance-Associated Variants*, RAV) sa pozorovali v izolátoch po začatí štúdie u 29/37 pacientov (22/29 s genotypom 1a a 7/8 s genotypom 1b), ktorí nedosiahli trvalú virologickú odpoveď (*Sustained Virologic Response*, SVR). Z 29 pacientov s genotypom 1a, ktorí splnili podmienky pre zaradenie do testovania rezistencie, vykazovalo 22/29 (76 %) pacientov pri virologickom zlyhaní najmenej jeden RAV NS5A na pozíciách K24, M28, Q30, L31, S38 a Y93, zatiaľ čo u zvyšných 7/29 pacientov sa nezistili v čase virologického zlyhania žiadne RAV NS5A. Najčastejšími variantmi boli Q30R, Y93H a L31M. Z 8 pacientov s genotypom 1b, ktorí splnili podmienky pre zaradenie do testovania rezistencie, vykazovalo 7/8 (88 %) pacientov v čase virologického zlyhania najmenej jeden RAV NS5A na pozíciách L31 a Y93, zatiaľ čo u 1/8 pacientov sa nezistili pri virologickom zlyhaní žiadne RAV NS5A. Najčastejším variantom bol Y93H. Spomedzi 8 pacientov, u ktorých sa nezistili v čase virologického zlyhania žiadne RAV NS5A, podstúpilo 7 pacientov 8 týždňov liečby (n = 3 s ledipasvirom/sofosbuvvirom, n = 4 s ledipasvirom/sofosbuvvirom a ribavirínom) a 1 pacient dostával ledipasvir/sofosbuvvir počas 12 týždňov. Izoláty získané po začatí štúdie od pacientov, ktorí v čase virologického zlyhania vykazovali RAV NS5A, mali na základe fenotypových analýz 20- až najmenej 243-násobne (najvyššia testovaná dávka) zníženú citlivosť voči ledipasviru. Cielená mutagenéza substitúcie Y93H u genotypu 1a aj 1b, ako aj substitúcia Q30R a L31M u genotypu 1a viedli k vysokým hodnotám zníženia citlivosti voči ledipasviru (544- až 1677-násobná zmena hodnoty EC<sub>50</sub>).

Medzi pacientmi po transplantácii s kompenzovaným ochorením pečene alebo pacientmi s dekompenzovaným ochorením pečene pred transplantáciou alebo po nej (štúdie SOLAR-1 a SOLAR-2) bol relaps spojený so zistením jednej alebo viacerých z NS5A RAV: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D a Y93H/C na 12/14 pacientov s genotypom 1a a L31M, Y93H/N u 6/6 pacientov s genotypom 1b.

Substitúcia E237G v NS5B bola zistená u 3 pacientov (u jedného genotyp 1b a u dvoch genotyp 1a) v štúdiách fázy 3 (ION-3, ION-1 a ION-2) a u 3 pacientov s infekciou genotypu 1a v štúdiách SOLAR-1 a SOLAR-2 v čase relapsu. Substitúcia E237G preukázala 1,3-násobné zníženie citlivosti voči sofosbuvviru v teste replikónu genotypu 1a. Klinický význam tejto substitúcie zatiaľ nie je známy.

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

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

*V klinických štúdiách – dospeli s genotypom 2, 3, 4, 5 a 6*

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

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

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

u všetkých pacientov. V štúdií SOLAR-2 sa u jedného pacienta s genotypom 4d vyvinula substitúcia E237G v NS5B v čase relapsu. Klinický význam tejto substitúcie zatiaľ nie je známy.

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

#### Vplyv východiskových variantov HCV súvisiacich s rezistenciou na výsledok liečby

##### *Dospelí s genotypom 1*

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

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

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

V skupine pacientov po transplantácii s kompenzovaným ochorením pečene (štúdie SOLAR-1 a SOLAR-2) nedošlo k žiadnemu relapsu u pacientov s východiskovými RAV NS5A (n = 23) po 12 týždňoch liečby ledipasvirom/sofosbuvírom + ribavirínom. V skupine pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene (pred transplantáciou a po nej) u 4/16 (25 %) pacientov s RAV NS5A vedúcimi k  $> 100$ -násobnej odolnosti došlo k relapsu po 12 týždňoch liečby ledipasvirom/sofosbuvírom + ribavirínom v porovnaní so 7/120 (6 %) pacientov bez akýchkoľvek východiskových RAV NS5A alebo RAV vedúcich k  $\leq 100$ -násobnej zmene.

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

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

##### *Dospelí s genotypom 2, 3, 4, 5 a 6*

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

#### Pediatrickí pacienti

Prítomnosť RAV NS5A a/alebo NS5B pred liečbou nemala vplyv na výsledok liečby, pretože všetci jedinci s RAV pred liečbou dosiahli SVR12 a SVR24. Jeden 8-ročný jedinec infikovaný vírusom HCV genotypu 1a, ktorý nedosiahol SVR12, nemal RAV nukleozidových inhibítorm NS5A ani NS5B vo východiskovom stave a mal nečakaný Y93H RAV NS5A pri relapse.

## Skrížená rezistencia

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

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

Štúdia ION-3 vyhodnocovala 8 týždňov liečby ledipasvirom/sofosbuvrom s ribavirínom alebo bez ribavirínu a 12 týždňov liečby ledipasvirom/sofosbuvrom u predtým neliečených pacientov bez cirhózy s CHC genotypu 1. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 do jednej z troch liečebných skupín a rozvrstvení podľa genotypu HCV (1a oproti 1b).

**Tabuľka 9: Demografické a východiskové charakteristiky v štúdii ION-3**

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

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

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

**Tabuľka 10: Miery odpovede v štúdiu ION-3**

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

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

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

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

**Tabuľka 11: Miery výskytu relapsu ochorenia podľa východiskových charakteristík v štúdiu ION-3, populácia s virologickým zlyhaním\***

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

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

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

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

**Tabuľka 12: Demografické a východiskové charakteristiky v štúdiu ION-1**

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

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

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

**Tabuľka 13: Miery odpovede v štúdiu ION-1**

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

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

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

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

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

*Predtým liečení dospeli s cirhózou alebo bez cirhózy – ION-2 (štúdia 0109) – genotyp 1*

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

**Tabuľka 14: Demografické a východiskové charakteristiky v štúdiu ION-2**

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

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

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

**Tabuľka 15: Miery odpovede v štúdiu ION-2**

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

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

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

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

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

Tabuľka 16 uvádza miery výskytu relapsu ochorenia pri 12-týždňových režimoch liečby (s ribavirínom alebo bez ribavirínu) pre vybrané podskupiny (pozri tiež predchádzajúcu časť „Vplyv východiskových variantov HCV súvisiacich s rezistenciou na výsledok liečby“). U pacientov bez cirhózy sa relapsy ochorenia vyskytovali iba v prítomnosti východiskových RAV NS5A a počas liečby ledipasvirom/sofosbuvírom bez ribavirínu. U pacientov s cirhózou sa relapsy ochorenia vyskytovali v oboch režimoch liečby, v neprítomnosti aj v prítomnosti východiskových RAV NS5A.

**Tabuľka 16: Miery relapsu ochorenia pre vybrané podskupiny v štúdiu ION-2**

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

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

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

c Analýza (hlbokým sekvenovaním) zahŕňala polymorfizmy NS5A súvisiace s rezistenciou, ktoré viedli k > 2,5-násobnej zmene hodnoty EC<sub>50</sub> (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/I/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T a Y93C/F/H/N/S pre infekciu HCV genotypu 1a a L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K a Y93C/H/N/S pre infekciu HCV genotypu 1b).

d 3/3 z týchto pacientov mali cirhózu.

e 0/4 z týchto pacientov malo cirhózu.

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

#### *Predtým liečení dospelí s cirhózou – SIRIUS – genotyp 1*

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

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

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

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

#### *Predtým liečení dospelí, u ktorých zlyhala liečba sofosbuvirom + ribavirínom ± PEG-IFN*

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

#### *Dospelí súbežne infikovaní HCV/HIV – ION-4*

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

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

**Tabuľka 17: Miery odpovede v štúdiu ION-4**

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

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

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

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

#### *Dospelí súbežne infikovaní HCV/HIV – ERADICATE*

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

#### *Pacienti čakajúci na transplantáciu pečene a po transplantácii pečene – SOLAR-1 a SOLAR-2*

SOLAR-1 a SOLAR-2 boli dve otvorené klinické štúdie, ktoré vyhodnocovali 12 a 24-týždňovú liečbu ledipasvirom/sofosbuvikom v kombinácii s ribavirínom u pacientov s infekciou HCV genotypu 1 a 4, ktorí podstúpili transplantáciu pečene a/alebo majú dekompenzované ochorenie pečene. Tieto dve štúdie mali rovnaký dizajn. Pacienti boli zaradení do jednej zo siedmich skupín na základe stavu transplantácie pečene a závažnosti poškodenia pečene (pozri tabuľku 18). Pacienti so skóre CPT >12 boli vylúčení. V rámci každej skupiny boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1, aby dostávali ledipasvir/sofosbuvir + ribavirín počas 12 alebo 24 týždňov.

Demografické a východiskové charakteristiky boli vyrovnané v rámci liečebných skupín. V skupine 670 liečených pacientov bol medián veku 59 rokov (rozsah: 21 až 81 rokov); 77 % pacientov boli muži; 91 % boli belosi; priemerný index telesnej hmotnosti bol 28 kg/m<sup>2</sup> (rozsah: 18 až 49 kg/m<sup>2</sup>); 94 % malo infekciu HCV genotypu 1 a 6 % infekciu HCV genotypu 4; u 78 % pacientov bola predchádzajúca liečba HCV neúspešná. V skupine pacientov s dekompenzovanou cirhózou (pred transplantáciou alebo po nej) malo 64 % CPT triedy B a 36 % CPT triedy C pri skríningu, 24 % malo východiskové skóre Model for End Stage Liver Disease (MELD, Model pre konečné štádium ochorenia pečene) väčšie ako 15.



**Tabuľka 18: Kombinované miery odpovede (SVR12) v štúdiách SOLAR-1 a SOLAR-2**

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

a Dvanásť pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu do 12 týždňov po ukončení liečby s HCV RNA<LLOQ pri poslednom meraní pred transplantáciou, boli vylúčení.

b Dvaja pacienti, ktorí nemali dekompenzovanú cirhózu a tiež nepodstúpili transplantáciu pečene boli vylúčení v dôsledku nespĺnenia kritérií na zaradenie do akejkoľvek liečebnej skupiny.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = fibrotizujúca cholestatická hepatitída. CPT A = skóre CPT 5 – 6 (kompenzovaní), CPT B = skóre CPT 7 – 9 (dekompenzovaní), CPT C = skóre CPT 10 – 12 (dekompenzovaní).

Štyridsať pacientov s CHC genotypu 4 bolo zaradených do štúdií SOLAR-1 a SOLAR-2, pričom SVR 12 bolo 92 % (11/12) a 100 % (10/10) u pacientov po transplantácii bez dekompenzovanej cirhózy a 60 % (6/10) a 75 % (6/8) u pacientov s dekompenzovanou cirhózou (pred transplantáciou pečene a po nej) liečených 12 (v prvom prípade) a 24 týždňov (v druhom prípade). Zo 7 pacientov, ktorí nedosiahli SVR 12, mali 3 relapsy, pričom všetci mali dekompenzovanú cirhózu a boli liečení ledipasvirom/sofosbuvírom + ribavirínom počas 12 týždňov.

U všetkých pacientov s dekompenzovanou cirhózou (pred transplantáciou a po nej), ktorí dosiahli SVR12 a ktorých údaje boli k dispozícii na hodnotenie účinku SVR12 na funkciu pečene (n = 123), sa analyzovali zmeny skóre MELD a CPT v 12. týždni po ukončení liečby oproti východiskovej hodnote.

*Zmena skóre MELD:* Spomedzi tých, ktorí dosiahli SVR12 pri 12-týždňovej liečbe ledipasvirom/sofosbuvírom + ribavirínom, malo 57 % (70/123) pacientov zlepšené a 19 % (23/123) nezmenené skóre MELD od východiskových hodnôt do 12 týždňov po ukončení liečby. Z 32 pacientov, ktorých východiskové skóre MELD bolo  $\geq 15$ , malo 59 % (19/32) 12 týždňov po ukončení liečby skóre MELD < 15. Pozorované zlepšenie skóre MELD bolo dôsledkom do značnej miery zlepšených hodnôt celkového bilirubínu.

*Zmena skóre a trieda CPT:* Spomedzi tých, ktorí dosiahli SVR12 pri 12-týždňovej liečbe ledipasvirom/sofosbuvírom + ribavirínom, malo 60 % (74/123) a 34 % (42/123) pacientov zlepšené alebo nezmenené skóre CPT od východiskových hodnôt do 12 týždňov po ukončení liečby, v uvedenom poradí. Z 32 pacientov, ktorí mali cirhózu CPT C vo východiskovom stave, malo 53 % (17/32) pacientov 12 týždňov po ukončení liečby cirhózu CPT B. Z 88 pacientov, ktorí mali cirhózu CPT B vo východiskovom stave, malo 25 % (22/88) pacientov 12 týždňov po ukončení liečby cirhózu CPT A. Pozorované zlepšenie skóre CPT bolo dôsledkom do značnej miery zlepšených hodnôt celkového bilirubínu a albumínu.

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

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

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

V prípade infekcie s genotypom 2, 4, 5 a 6 pozostávala liečba z ledipasviru/sofosbuviru bez ribavirínu, podávala sa počas 12 týždňov (tabuľka 19). Pri infekcii s genotypom 3 sa ledipasvir/sofosbuvir podával s ribavirínom alebo bez ribavirínu, tiež počas 12 týždňov (tabuľka 20).

**Tabuľka 19: Miery odpovedí (SVR12) pri liečbe ledipasvirom/sofosbuvikom počas 12 týždňov u pacientov s HCV s genotypom 2, 4, 5 a 6**

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

a TE: počet predtým liečených pacientov.

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

**Tabuľka 20: Miery odpovedí (SVR12) u pacientov s infekciou s genotypom 3 (ELEKTRON-2)**

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

NS: neskúmané.

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

#### *Pacienti s poškodením obličiek*

Štúdia 0154 bola otvorená klinická štúdia, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť 12-týždňovej liečby ledipasvirom/sofosbuvikom u 18 pacientov infikovaných HCV genotypu 1 so závažným poškodením obličiek nevyžadujúcim dialýzu. Na začiatku liečby mali dvaja pacienti cirhózu a priemerná eGFR bola 24,9 ml/min (rozsah: 9,0-39,6). SVR12 dosiahlo 18/18 pacientov.

Štúdia 4063 bola otvorená trojramenná klinická štúdia, v ktorej sa hodnotilo 8, 12 a 24 týždňov liečby ledipasvirom/sofosbuvikom u celkovo 95 pacientov s CHC genotypu 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) alebo 6 (2 %) a ESRD vyžadujúcim dialýzu: 45 predtým neliečených pacientov infikovaných HCV genotypu 1 bez cirhózy dostávalo ledipasvir/sofosbuvir počas 8 týždňov; 31 pacientov so skúsenosťou s liečbou infikovaných HCV genotypu 1 a predtým neliečených pacientov alebo pacientov so skúsenosťou s liečbou s infekciou genotypu 2, 5 a 6 bez cirhózy dostávalo ledipasvir/sofosbuvir počas 12 týždňov; a 19 pacientov infikovaných HCV genotypu 1, 2 a 4 s kompenzovanou cirhózou dostávalo ledipasvir/sofosbuvir počas 24 týždňov. Z celkovo 95 pacientov malo na začiatku liečby 20 % pacientov cirhózu, 22 % malo skúsenosť s liečbou, 21 % dostalo transplantát obličiek, 92 % bolo na hemodialýze a 8 % bolo na peritoneálnej dialýze. Priemerný čas na dialýze bol 11,5 roka (rozsah: 0,2 až 43,0 roka). Miery SVR pre skupiny s 8, 12 a 24 týždňami liečby ledipasvirom/sofosbuvikom boli 93 % (42/45), 100 % (31/31) a 79 % (15/19), v uvedenom poradí. Zo siedmich pacientov, ktorí nedosiahli SVR12, sa u žiadneho nevyskytlo virologické zlyhanie alebo relaps.

#### *Pediatrická populácia*

Účinnosť ledipasviru/sofosbuviru u pacientov infikovaných HCV vo veku 3 rokov a starších sa vyhodnocovala v otvorenej klinickej štúdii fázy 2, do ktorej bolo zaradených 226 pacientov: 221 pacientov s genotypom 1, 2 pacienti s genotypom 3 a 3 pacienti s genotypom 4 CHC (štúdia 1116) (pre informácie o pediatrickom použití pozri časť 4.2).

*Pacienti vo veku 12 až < 18 rokov:*

Ledipasvir/sofosbuvir sa vyhodnocoval u 100 pacientov vo veku 12 až < 18 rokov s infekciou HCV genotypu 1. Celkom 80 pacientov (n = 80) nebolo predtým liečených, zatiaľ čo 20 pacienti (n = 20) už boli predtým liečení. Všetci pacienti boli liečení ledipasvirom/sofosbuvikom počas obdobia 12 týždňov.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi predtým neliečenými a už liečenými pacientmi vyvážené. Medián veku bol 15 rokov (rozsah: 12 až 17); 63 % pacientov boli ženy; 91 % pacientov boli belosi, 7 % pacientov boli černosi a 2 % boli ázijského pôvodu; 13 % bolo hispánskeho/latinskoamerického pôvodu; priemerná hmotnosť bola 61,3 kg (rozsah: 33,0 až 126,0 kg); 55 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie alebo rovnaké ako 800 000 IU/ml; 81 % malo infekciu HCV genotypu 1a a u 1 predtým neliečeného pacienta bola známa cirhóza. Väčšina pacientov (84 %) bola infikovaná vertikálnym prenosom.

Celková miera SVR12 bola 98 % (98 % [78/80] u predtým neliečených pacientov a 100 % [20/20] u predtým liečených pacientov). Celkom 2 zo 100 pacientov (2 %), obaja predtým neliečení, nedosiahli SVR12 (z dôvodu nedostavenia sa na následné vyšetrenie). U žiadneho pacienta nedošlo k virologickému zlyhaniu.

*Pacienti vo veku 6 až < 12 rokov:*

Ledipasvir/sofosbuvir sa vyhodnocoval u 92 pacientov vo veku 6 až < 12 rokov s infekciou HCV genotypu 1, 3 alebo 4. Celkom 72 pacientov (78 %) nebolo predtým liečených a 20 pacienti (22 %) už boli predtým liečení. Osemdesiatdeväť pacientov (87 pacientov s infekciou HCV genotypu 1 a 2 pacienti s infekciou HCV genotypu 4) bolo liečených ledipasvirom/sofosbuvikom počas 12 týždňov, 1 predtým liečený pacient s infekciou HCV genotypu 1 a cirhózou bol liečený ledipasvirom/sofosbuvikom počas 24 týždňov a 2 predtým liečení pacienti s infekciou HCV genotypu 3 boli liečení ledipasvirom/sofosbuvikom a ribavirínom počas 24 týždňov.

Medián veku bol 9 rokov (rozsah: 6 až 11); 59 % pacientov boli muži; 79 % pacientov boli belosi, 8 % pacientov boli černosi a 5 % boli ázijského pôvodu; 10 % bolo hispánskeho/latinskoamerického pôvodu; priemerná telesná hmotnosť bola 32,8 kg (rozsah: 17,5 až 76,4 kg); 59 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie alebo rovnaké ako 800 000 IU/ml; 84 % malo infekciu HCV genotypu 1a a u 2 pacientov (1 predtým neliečený, 1 predtým liečený) bola známa cirhóza. Väčšina pacientov (97 %) bola infikovaná vertikálnym prenosom.

Celková miera SVR bola 99 % (99 % [88/89] u pacientov liečených ledipasvirom/sofosbuvikom počas 12 týždňov, 100 % [1/1] pre ledipasvir/sofosbuvir počas 24 týždňov a 100 % [2/2] pre ledipasvir/sofosbuvir a ribavirín počas 24 týždňov). Jeden predtým neliečený pacient s infekciou HCV genotypu 1 a cirhózou, ktorý bol liečený Harvoni počas 12 týždňov, nedosiahol SVR12 a mal relaps.

*Pacienti vo veku 3 až < 6 rokov:*

Ledipasvir/sofosbuvir sa vyhodnocoval u 34 pacientov vo veku 3 až < 6 rokov s infekciou HCV genotypu 1 (n = 33) alebo genotypu 4 (n = 1). Všetci pacienti boli predtým neliečení a boli liečení ledipasvirom/sofosbuvikom počas obdobia 12 týždňov. Medián veku bol 5 rokov (rozsah: 3 až 5); 71 % pacientov boli ženy; 79 % pacientov boli belosi, 3 % pacientov boli černosi a 6 % boli ázijského pôvodu; 18 % bolo hispánskeho/latinskoamerického pôvodu; priemerná telesná hmotnosť bola 19,2 kg (rozsah: 10,7 až 33,6 kg); 56 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie alebo rovnaké ako 800 000 IU/ml; 82 % malo infekciu HCV genotypu 1a a u žiadneho pacienta nebola známa cirhóza. Všetci pacienti (100 %) boli infikovaní vertikálnym prenosom.

Celková miera SVR bola 97 % (97 % [32/33] u pacientov s infekciou HCV genotypu 1 a 100 % [1/1] u pacientov s infekciou HCV genotypu 4). Jeden pacient, ktorý predčasne ukončil skúšanú liečbu po piatich dňoch z dôvodu abnormálnej chuti lieku, nedosiahol SVR.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

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

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

### Vplyv jedla

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

### Distribúcia

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

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

### Biotransformácia

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

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

### Eliminácia

Po jednorazovej 90 mg perorálnej dávke [ $^{14}C$ ]-ledipasviru bolo priemerné celkové vylúčenie dávky [ $^{14}C$ ]-rádioaktivity v stolici a moči 87 %, pričom väčšina rádioaktívnej dávky sa vylúčila v stolici

(86 %). Nezmenený ledipasvir vylúčený v stolici predstavoval v priemere 70 % z podanej dávky a oxidačný metabolit M19 predstavoval 2,2 % z dávky. Tieto údaje naznačujú, že žľobové vylučovanie nezmeneného ledipasviru predstavuje hlavnú cestu vylučovania a renálne vylučovanie predstavuje vedľajšiu cestu (približne 1 %). Medián terminálneho polčasu ledipasviru bol u zdravých dobrovoľníkov po podaní ledipasviru/sofosbuviru v stave nalačno 47 hodín.

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

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

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

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

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

#### Farmakokinetické vlastnosti u osobitných skupín pacientov

##### *Rasa a pohlavie*

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

##### *Starší pacienti*

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

##### *Poškodenie obličiek*

Súhrn účinkov rôznych stupňov poškodenia obličiek (PO) na expozície zložiek lieku Harvoni v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek, ako je opísané v texte nižšie, je uvedený v tabuľke 21.

**Tabuľka 21: Účinky rôznych stupňov poškodenia obličiek na expozície (AUC) sofosbuviru, GS-331007 a ledipasviru v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek**

	HCV negatívne osoby					Osoby infikované vírusom HCV	
	Mierne PO (eGFR $\geq$ 50 a < 80 ml/ min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	Stredné PO (eGFR $\geq$ 30 a < 50 ml/ min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	Závažné PO (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD vyžadujúce dialýzu		Závažné PO (eGFR < 30 ml/mi n/ 1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD vyžadujúce dialýzu
				Podané 1 hod. pred dialýzou	Podané 1 hod po dialýze		
Sofosbuvir	1,6-krát ↑	2,1-krát ↑	2,7-krát ↑	1,3-krát ↑	1,6-krát ↑	~2-krát ↑	1,9-krát ↑
GS-331007	1,6-krát ↑	1,9-krát ↑	5,5-krát ↑	$\geq$ 10-krát ↑	$\geq$ 20-krát ↑	~6-krát ↑	23-krát ↑
Ledipasvir	–	–	↔	–	–	–	1,6-krát ↑

↔ indikuje klinicky nevýznamnú zmenu v expozícii ledipasviru.

Farmakokinetické vlastnosti ledipasviru sa skúmali s jednorazovou dávkou 90 mg ledipasviru u HCV negatívnych dospelých pacientov so závažným poškodením obličiek (eGFR < 30 ml/min podľa Cockcrofta-Gaulta, medián [rozsah] CrCl 22 [17-29] ml/min).

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru sa skúmali u HCV negatívnych dospelých pacientov s miernym (eGFR  $\geq$  50 a < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), stredným (eGFR  $\geq$  30 a < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a závažným poškodením obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a u pacientov s ESRD vyžadujúcim hemodialýzou po podaní jednorazovej 400 mg dávky sofosbuviru v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (eGFR > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). GS-331007 sa efektívne odstraňuje hemodialýzou s koeficientom extrakcie približne 53 %. Po podaní jednorazovej dávky 400 mg sofosbuviru sa 4-hodinovou hemodialýzou odstránilo 18 % z podanej dávky sofosbuviru.

U dospelých pacientov infikovaných HCV so závažným poškodením obličiek, ktorí boli liečení 12 týždňov ledipasvirom/sofosbuvikom (n = 18), boli farmakokinetické vlastnosti ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 rovnaké ako u HCV negatívnych pacientov so závažným poškodením obličiek.

Farmakokinetické vlastnosti ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 sa skúmali u dospelých pacientov infikovaných HCV s ESRD vyžadujúcim dialýzou liečených ledipasvirom/sofosbuvikom (n = 94) počas 8, 12 alebo 24 týždňov a porovnávali sa s pacientmi bez poškodenia obličiek v skúšaníach 2./3. fázy s ledipasvirom/sofosbuvikom.

#### *Poškodenie pečene*

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

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

### *Telesná hmotnosť*

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

### *Pediatrická populácia*

Expozície ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších boli podobné ako tie, ktoré sa pozorovali u dospelých v štúdiách fázy 2/3 po podaní ledipasviru/sofosbuviru. 90 % intervaly spoľahlivosti miery geometrických priemerov najmenších štvorcov pre všetky požadované parametre PK boli obsiahnuté v rámci vopred určených hraníc podobnosti menej ako 2-násobne (50 % až 200 %) s výnimkou  $C_{tau}$  ledipasviru u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorá bola o 84 % vyššia (90 % CI: 168 % až 203 %) a nepovažovala sa za klinicky významnú.

Farmakokinetické vlastnosti ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientov vo veku < 3 rokov neboli stanovené (pozri časť 4.2).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Ledipasvir

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

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

V 26-týždňovej štúdii vykonávanej u transgénnych rasH2 myší a 2-ročnej štúdii karcinogenicity vykonávanej na potkanoch pri expozíciách až 26-násobne vyšších ako je ľudská expozícia u myší a 8-násobne vyšších ako je ľudská expozícia u potkanov nebol ledipasvir karcinogénny.

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

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

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

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

### Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika preukázali, že ledipasvir má v životnom prostredí potenciál byť veľmi perzistentný a veľmi bioakumulatívny (vPvB) (pozri časť 6.6).

## Sofosbuvir

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

kopovidón  
monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
bezvodý koloidný oxid kremičitý  
stearát horečnatý

#### Obal tablety

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
oxid titaničitý  
makrogol  
mastenec  
oranžová žltá FCF (E110) (iba Harvoni 90 mg/400 mg filmom obalené tablety)



## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

6 rokov.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balení:

- vonkajšie škatule obsahujúce 1 fľašu po 28 filmom obalených tabliet
- a iba pre 90 mg/400 mg tablety: vonkajšie škatule obsahujúce 84 (3 fľaše po 28) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. november 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. august 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

Harvoni 33,75 mg/150 mg obalený granulát vo vrecku

Harvoni 45 mg/200 mg obalený granulát vo vrecku

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Harvoni 33,75 mg/150 mg obalený granulát vo vrecku

Jedno vrecko obsahuje 33,75 mg ledipasviru a 150 mg sofosbuviru.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedno vrecko obsahuje 220 mg laktózy (ako monohydrát).

Harvoni 45 mg/200 mg obalený granulát vo vrecku

Jedno vrecko obsahuje 45 mg ledipasviru a 200 mg sofosbuviru.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedno vrecko obsahuje 295 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Obalený granulát vo vrecku.

Oranžový obalený granulát vo vrecku.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Harvoni je indikovaný na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) dospelým a pediatrickým pacientom vo veku 3 rokov a starším (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Harvoni u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších je založená na telesnej hmotnosti (podrobnosti v tabuľke 2) a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

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

Populácia pacientov (vrátane pacientov súčasne infikovaných HIV)	Liečba a trvanie liečby
<i>Dospelí a pediatrickí pacienti vo veku 3 rokov a starší<sup>a</sup> s CHC genotypu 1, 4, 5 alebo 6</i>	
Pacienti bez cirhózy	Harvoni počas 12 týždňov. - Harvoni počas 8 týždňov sa môže zvážiť u predtým neliečených pacientov s infekciou genotypu 1 (pozri časť 5.1, štúdia ION-3).
Pacienti s kompenzovanou cirhózou	Harvoni + ribavirín <sup>b,c</sup> počas 12 týždňov alebo Harvoni (bez ribavirínu) počas 24 týždňov. - Harvoni (bez ribavirínu) počas 12 týždňov sa môže zvážiť u pacientov, ktorí sa považujú za pacientov s nízkym rizikom klinickej progresie ochorenia a pre ktorých sú k dispozícii ďalšie možnosti opätovnej liečby (pozri časť 4.4).
Pacienti, ktorí sú po transplantácii pečene bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou	Harvoni + ribavirín <sup>b,c</sup> počas 12 týždňov (pozri časť 5.1). - Harvoni (bez ribavirínu) počas 12 týždňov (u pacientov bez cirhózy) alebo 24 týždňov (u pacientov s cirhózou) sa môže zvážiť u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba ribavirínom alebo s intoleranciou ribavirínu.
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou bez ohľadu na stav transplantácie	Harvoni + ribavirín <sup>d</sup> počas 12 týždňov (pozri časť 5.1). - Harvoni (bez ribavirínu) počas 24 týždňov sa môže zvážiť u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba ribavirínom alebo s intoleranciou ribavirínu.
<i>Dospelí a pediatrickí pacienti vo veku 3 rokov a starší<sup>a</sup> s CHC genotypu 3</i>	
Pacienti s kompenzovanou cirhózou a/alebo zlyhaním predchádzajúcej liečby	Harvoni + ribavirín <sup>b</sup> počas 24 týždňov (pozri časti 4.4 a 5.1).

- a Odporúčania na dávkovanie Harvoni na základe telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších nájdete v tabuľke 2.
- b Dospelí: ribavirín na základe telesnej hmotnosti (< 75 kg = 1 000 mg a ≥ 75 kg = 1 200 mg), podáva sa perorálne, v dvoch rozdelených dávkach, s jedlom.
- c Pediatrickí pacienti: odporúčania na dávkovanie ribavirínu nájdete v tabuľke 4 nižšie.
- d Odporúčania na dávkovanie ribavirínu u dospelých pacientov s dekompenzovanou cirhózou nájdete v tabuľke 3 nižšie.

**Tabuľka 2: Dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších užívajúcich perorálny granulát Harvoni\***

Telesná hmotnosť (kg)	Dávkovanie perorálneho granulátu vo vrecku	Denná dávka ledipasviru/sofosbuviru
≥ 35	dve vrecká s granulátom 45 mg/200 mg jedenkrát denne	90 mg/400 mg/deň
17 až < 35	jedno vrecko s granulátom 45 mg/200 mg jedenkrát denne	45 mg/200 mg/deň
< 17	jedno vrecko s granulátom 33,75 mg/150 mg jedenkrát denne	33,75 mg/150 mg/deň

\* Harvoni je dostupný aj ako filmom obalené tablety 45 mg/200 mg a 90 mg/400 mg (pozri časť 5.1). Prečítajte si súhrn charakteristických vlastností lieku Harvoni filmom obalené tablety.

**Tabuľka 3: Pokyny na dávkovanie ribavirínu podávaného spolu s Harvoni dospelým pacientom s dekompenzovanou cirhózou**

Pacient	Dávka ribavirínu*
Childovo-Pughovo-Turcotteovo skóre (CPT) triedy B cirhózy pred transplantáciou	1 000 mg denne u pacientov s hmotnosťou < 75 kg a 1 200 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 75 kg
Skóre CPT triedy C cirhózy pred transplantáciou	Ak je začiatková dávka 600 mg dobre znášaná, môže sa titrovať až do maximálne 1 000/1 200 mg (1 000 mg u pacientov s hmotnosťou < 75 kg a 1200 mg u pacientov s hmotnosťou ≥ 75 kg). Ak začiatková dávka nie je dobre znášaná, má sa znížiť v súlade s klinickou indikáciou na základe hladín hemoglobínu.
Skóre CPT triedy B alebo C cirhózy po transplantácii	

\* Ak nie je možné z dôvodov znášanlivosti dosiahnuť lepšiu normalizáciu dávky ribavirínu (podľa hmotnosti alebo renálnej funkcie), je potrebné zvážiť 24-týždňovú liečbu kombináciou Harvoni + ribavirínu, aby sa minimalizovalo riziko relapsu.

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

U pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších sa odporúča nasledujúce dávkovanie ribavirínu, pri ktorom je ribavirín rozdelený do dvoch denných dávok a podáva sa s jedlom:

**Tabuľka 4: Pokyny na dávkovanie ribavirínu pri podávaní s Harvoni pediatrickým pacientom vo veku 3 rokov a starším.**

Telesná hmotnosť v kg	Dávka ribavirínu*
< 47	15 mg/kg/deň
47-49	600 mg/deň
50-65	800 mg/deň
66-74	1 000 mg/deň
> alebo = 75	1 200 mg/deň

\* Denná dávka ribavirínu je založená na telesnej hmotnosti a podáva sa perorálne v dvoch rozdelených dávkach s jedlom.

#### Úprava dávky ribavirínu u dospelých užívajúcich 1 000-1 200 mg denne

Ak sa Harvoni používa v kombinácii s ribavirínom a u pacienta sa vyskytne závažná nežiaduca reakcia potenciálne súvisiaca s ribavirínom, má sa podľa potreby upraviť jeho dávka alebo sa má prerušiť liečba ribavirínom, až do ustúpenia nežiaducej reakcie alebo zmiernenia jej závažnosti. Tabuľka 5 obsahuje pokyny na úpravu dávky a na prerušenie liečby na základe koncentrácie hemoglobínu a stavu srdcovej činnosti pacienta.

**Tabuľka 5: Pokyny na úpravu dávky ribavirínu pri súbežnom podávaní s Harvoni u dospelých**

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

Po vysadení ribavirínu z dôvodu laboratórnej anomálie alebo akéhokoľvek klinického prejavu je možné skúsiť obnoviť podávanie ribavirínu v dávke 600 mg denne a ďalej zvýšiť dávku na 800 mg denne. Neodporúča sa však zvýšiť dávku ribavirínu na pôvodnú dávku (1 000 mg až 1 200 mg denne).

#### Pediatrická populácia vo veku < 3 rokov

Bezpečnosť a účinnosť Harvoni u pediatrických pacientov vo veku < 3 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### *Vynechaná dávka*

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

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

### *Starší pacienti*

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

### *Poškodenie obličiek*

U pacientov s miernym alebo stredným poškodením obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni.

Údaje o bezpečnosti u pacientov so závažným poškodením obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a s ochorením obličiek v konečnom štádiu (*End Stage Renal Disease*, ESRD) vyžadujúcim dialýzu sú obmedzené. Harvoni možno u týchto pacientov použiť bez úpravy dávkovania, ak nie sú k dispozícii žiadne iné relevantné možnosti liečby (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

### *Poškodenie pečene*

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

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Harvoni možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Na pomoc pri prehltnutí perorálneho granulátu Harvoni môžete použiť jedlo alebo vodu podľa opisu nižšie. Harvoni možno prehltnúť aj bez jedla alebo vody.

#### *Užívanie granulátu Harvoni s jedlom na pomoc pri prehltnutí*

V prípade podávania s jedlom na pomoc pri prehltnutí granulátu treba pacientov poučiť, aby granulát nasypali na jednu alebo viacero lyžíc nekyslého, mäkkého jedla, ktoré má izbovú teplotu alebo nižšiu. Pacientov treba poučiť, aby granulát Harvoni užili do 30 minút od opatrného zmiešania s jedlom a prehlkli celý obsah bez žuvania, aby sa vyhli horkej chuti. Medzi príklady nekyslého jedla patria čokoládový sirup, zemiaková kaša a zmrzlina.

#### *Užívanie granulátu Harvoni s vodou na pomoc pri prehltnutí*

V prípade podávania s vodou treba pacientov poučiť, že granulát možno vložiť priamo do úst a prehltnúť s vodou.

#### *Užívanie granulátu Harvoni bez jedla alebo vody*

V prípade podávania bez jedla alebo vody treba pacientov poučiť, že granulát možno vložiť priamo do úst a prehltnúť. Pacientov treba poučiť, aby prehlkli celý obsah bez žuvania (pozri časť 5.2).

### 4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné podávanie s rosuvastatínom (pozri časť 4.5).

#### Použitie so silnými induktormi P-gp

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Harvoni sa nemá podávať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi sofosbuvir.

#### Aktivita špecifická pre jednotlivé genotypy

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

Klinické údaje podporujúce používanie Harvoni u dospelých infikovaných HCV genotypu 3 sú obmedzené (pozri časť 5.1). Relatívna účinnosť 12-týždňového režimu liečby pozostávajúceho z ledipasviru/sofosbuviru a ribavirínu v porovnaní s 24-týždňovým režimom liečby sofosbuvírom a ribavirínom sa neskúmala. Konzervatívna 24-týždňová liečba sa odporúča pre všetkých predtým liečených pacientov s genotypom 3 a pre predtým neliečených pacientov s genotypom 3, ktorí majú cirhózu (pozri časť 4.2). Pri infekcii s genotypom 3 zvažte použitie Harvoni (vždy v kombinácii s ribavirínom) len u pacientov, u ktorých sa predpokladá vysoké riziko progresie klinického ochorenia a u ktorých nie sú dostupné alternatívne možnosti liečby.

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

#### Závažná bradykardia a srdcová blokáda

Ak sa režimy obsahujúce sofosbuvir použili v kombinácii s amiodarónom, pozorovali sa život ohrozujúce prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády. Bradykardia sa zvyčajne objavila v priebehu niekoľkých hodín až dní, ale boli pozorované aj prípady s dlhším časom do nástupu, väčšinou do 2 týždňov od začatia liečby HCV.

Amiodarón sa má používať u pacientov užívajúcich Harvoni, len ak iné alternatívne antiarytmické liečby nie sú tolerované alebo sú kontraindikované.

Ak sa súbežné použitie amiodarónu považuje za nevyhnutné, odporúča sa pacientov hospitalizovať na účely sledovania srdca počas prvých 48 hodín súbežného podávania a následne sa má u pacientov sledovať srdcová frekvencia ambulantne alebo prostredníctvom samosledovania každý deň aspoň počas prvých 2 týždňov liečby.

Z dôvodu dlhého polčasu amiodarónu sa má vykonať sledovanie srdca opísané vyššie aj u pacientov, ktorí v posledných mesiacoch prestali užívať amiodarón a ktorí majú začať užívať Harvoni.

Všetci pacienti, ktorí súbežne užívajú alebo nedávno užívali amiodarón, majú byť upozornení na príznaky bradykardie a srdcovej blokády a má sa im odporučiť, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich tieto príznaky vyskytnú.

### Použitie u diabetických pacientov

U pacientov s cukrovkou sa môže po začatí liečby vírusu hepatitídy C (HCV) priamo pôsobiacimi antivirotikami zlepšiť kontrola glykémie, čo môže potenciálne viesť k symptomatickej hypoglykémii. Hladina glukózy u pacientov s cukrovkou, začínajúcich liečbu priamo pôsobiacimi antivirotikami sa má dôkladne sledovať, najmä počas prvých troch mesiacov, a v prípade potreby sa má upraviť ich súčasná diabetická liečba. Lekár, ktorý má na starosti diabetickú liečbu pacienta, má byť informovaný o začatí liečby priamo pôsobiacimi antivirotikami.

### Súbežná infekcia HCV/HBV (vírus hepatitídy B)

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

### Liečba pacientov s predchádzajúcou expozíciou priamo účinkujúcim HCV antivirotikám

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

### Poškodenie obličiek

Údaje o bezpečnosti u pacientov so závažným poškodením obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a s ESRD vyžadujúcim hemodialýzou sú obmedzené. Harvoni možno u týchto pacientov použiť bez úpravy dávkovania, ak nie sú k dispozícii žiadne iné relevantné možnosti liečby (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2). Pri používaní Harvoni v kombinácii s ribavirínom si pozrite aj súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín ohľadne pacientov s klírensom kreatinínu (CrCl) < 50 ml/min (pozri časť 5.2).

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

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

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

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

### Použitie s niektorými antiretrovírusovými režimami liečby HIV

Harvoni preukázateľne zvyšoval expozíciu tenofoviru, najmä pri súbežnom používaní v režime liečby HIV obsahujúcom tenofovir-dizoproxilfumarát a posilňovač farmakokinetických vlastností (ritonavir



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

#### Použitie s inhibítormi reductázy HMG-CoA

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

#### Pediatrická populácia

Harvoni sa neodporúča používať u pediatrických pacientov vo veku < 3 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť lieku neboli v tejto populácii stanovené.

#### Pomocné látky

Harvoni obsahuje azofarbivo oranžovú žlt FCF (E110), ktorá môže spôsobiť alergické reakcie. Obsahuje aj laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo vrecku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

#### Potenciál účinku Harvoni na iné lieky

Ledipasvir je *in vitro* inhibítorom liekového transportéra P-gp a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP) a môže zvyšovať črevnú absorpciu súbežne podávaných substrátov týchto transportérov.

#### Potenciál účinku iných liekov na Harvoni

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

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

sa žiadne klinicky významné liekové interakcie s ledipasvirom/sofosbuvvirom sprostredkované enzýmami CYP450 alebo UGT1A1.

#### Pacienti liečení antagonistami vitamínu K

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

#### Vplyv liečby priamo pôsobiacimi antivirotikami (DAA) na lieky metabolizované pečeňou

Farmakokinetika liekov, ktoré sú metabolizované pečeňou (napr. imunosupresíva ako sú inhibítory kalcineurínu), môže byť ovplyvnená zmenami funkcie pečene počas liečby DAA v súvislosti s klírensom vírusu HCV.

#### Interakcie medzi Harvoni a inými liekmi

Tabuľka 6 uvádza zoznam stanovených alebo potenciálne klinicky významných liekových interakcií (pričom 90 % interval spoľahlivosti [IS] pomeru priemerných hodnôt zistených geometrickou metódou najmenších štvorcov [GLSM] bol v rámci „↔“, presahoval „↑“ alebo nedosahoval „↓“ vopred stanovené hranice ekvivalencie). Uvedené liekové interakcie sa zakladajú na štúdiách vykonaných buď s ledipasvirom/sofosbuvvirom alebo ledipasvirom a sofosbuvvirom ako samostatnými látkami alebo sú predpokladanými liekovými interakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť s ledipasvirom/sofosbuvvirom. Táto tabuľka nezahŕňa všetky interakcie.

**Tabuľka 6: Interakcie medzi Harvoni a inými liekmi**

Liek podľa terapeutickkej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
<b>LÁTKY ZNIŽUJÚCE KYSELINY</b>		
		Rozpustnosť ledipasviru sa znižuje so zvyšovaním pH. Očakáva sa, že lieky, ktoré zvyšujú žalúdočné pH, znižujú koncentráciu ledipasviru.
<i>Antacidá</i>		
napr. hydroxid hlinitý alebo horečnatý, uhličitan vápenatý	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ ledipasvir ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007  (zvýšenie žalúdočnej pH)	Odporúča sa podávať antacidum a Harvoni s odstupom 4 hodín.

Liek podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
<i>Antagonisty H<sub>2</sub>-receptorov</i>		
famotidín (40 mg jednorazová dávka)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) <sup>c, d</sup>  famotidín podávaný súbežne s Harvoni <sup>d</sup>  cimetidín <sup>c</sup> nizatidín <sup>c</sup> ranitidín <sup>c</sup>	ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)  (zvýšenie žalúdočnej pH)	Antagonisty H <sub>2</sub> -receptorov sa môžu podávať súbežne s Harvoni alebo s odstupom v dávke, ktorá neprekročí dávky porovnateľné s famotidínom 40 mg dvakrát denne.
famotidín (40 mg jednorazová dávka)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) <sup>c, d</sup>  famotidín podávaný 12 hodín pred Harvoni <sup>d</sup>	ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)  sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)  (zvýšenie žalúdočnej pH)	
<i>Inhibítory protónovej pumpy</i>		
omeprazol (20 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) <sup>c</sup>  omeprazol podávaný súbežne s Harvoni  lansoprazol <sup>c</sup> rabeprazol <sup>c</sup> pantoprazol <sup>c</sup> ezomeprazol <sup>c</sup>	ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)  sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)  (zvýšenie žalúdočnej pH)	Dávky inhibítorov protónovej pumpy porovnateľné s omeprazolom 20 mg sa môžu podávať súbežne s Harvoni. Inhibítory protónovej pumpy sa nemajú užívať pred Harvoni.
<b>ANTIARYTMIKÁ</b>		
amiodarón	Neznámy účinok na koncentrácie amiodarónu, sofosbuviru a ledipasviru.	Súbežné podávanie amiodarónu s režimom obsahujúcim sofosbuvir môže viesť k závažnej symptomatickej bradykardii. Používajte len v prípade, ak k dispozícii nie je žiadna iná alternatíva. Ak sa tento liek podáva spolu s Harvoni, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta (pozri časti 4.4 a 4.8).

Liek podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
digoxín	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↑ digoxín ↔ ledipasvir ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007  (inhibícia P-gp)	Súbežné podávanie Harvoni s digoxínom môže zvýšiť koncentráciu digoxínu. Pri súbežnom podávaní s Harvoni treba postupovať opatrne a odporúča sa sledovanie terapeutick <sup>e</sup> j koncentrácie digoxínu.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
dabigatránetexilát	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↑ dabigatrán ↔ ledipasvir ↔ sofosbuvir ↔ GS-331007  (inhibícia P-gp)	Pri súbežnom podávaní dabigatránetexilátu s Harvoni sa odporúča klinické sledovanie zamerané na príznaky krvácania a anémie. Pacientov so zvýšeným rizikom krvácania z dôvodu zvýšenej expozície dabigatránu je možné identifikovať pomocou koagulačného testu.
Antagonisty vitamínu K	Interakcia sa neskúmala.	V prípade všetkých antagonistov vitamínu K sa odporúča pozorné sledovanie INR. Dôvodom sú zmeny vo funkcii pečene počas liečby liekom Harvoni.
<b>ANTIKONVULZIVA</b>		
fenobarbital fentyoín	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007  (indukcia P-gp)	Harvoni je kontraindikovaný s fenobarbitalom a fentyoínom (pozri časť 4.3).
karbamazepín	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ ledipasvir  <i>Pozorované:</i> sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C <sub>min</sub> (NA)  (indukcia P-gp)	Harvoni je kontraindikovaný s karbamazepínom (pozri časť 4.3).
oxkarbazepín	Interakcia sa neskúmala. <i>Očakáva sa:</i> ↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007  (indukcia P-gp)	Pri súbežnom podávaní Harvoni s oxkarbazepínom sa očakáva zníženie koncentrácie ledipasviru a sofosbuviru, čo vedie k zníženému terapeutickému účinku Harvoni. Takéto súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Liek podľa terapeutickkej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
<b>ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LIEKY</b>		
rifampicín (600 mg jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka) <sup>d</sup>	<p>Interakcia sa neskúmala.</p> <p><i>Očakáva sa:</i> rifampicín ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Pozorované:</i> ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)</p> <p>(indukcia P-gp)</p>	Harvoni je kontraindikovaný s rifampicínom (pozri časť 4.3).
rifampicín (600 mg jedenkrát denne)/sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) <sup>d</sup>	<p>Interakcia sa neskúmala.</p> <p><i>Očakáva sa:</i> rifampicín ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Pozorované:</i> sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(indukcia P-gp)</p>	
rifabutín	<p>Interakcia sa neskúmala.</p> <p><i>Očakáva sa:</i> ↓ ledipasvir</p> <p><i>Pozorované:</i> sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>(indukcia P-gp)</p>	Harvoni je kontraindikovaný s rifabutínom (pozri časť 4.3).
rifapentín	<p>Interakcia sa neskúmala.</p> <p><i>Očakáva sa:</i> ↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(indukcia P-gp)</p>	Pri súbežnom podávaní Harvoni s rifapentínom sa očakáva zníženie koncentrácie ledipasviru a sofosbuviru, čo vedie k zníženému terapeutickému účinku Harvoni. Takéto súbežné podávanie sa neodporúča.

Liek podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
<b>SEDATÍVA/HYPNOTIKA</b>		
<p>midazolam (2,5 mg jednorazová dávka)/ ledipasvir (90 mg jednorazová dávka)</p> <p>ledipasvir (90 mg jedenkrát denne)</p>	<p><i>Pozorované:</i></p> <p>midazolam ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (inhibícia CYP3A)</p> <p>midazolam ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (indukcia CYP3A)</p> <p><i>Očakáva sa:</i></p> <p>↔ sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani midazolamu.</p>
<b>HIV ANTIVIROTIKA: INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY</b>		
<p>efavirenz/ emtricitabín/ tenofovir-dizoproxilfumarát (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ jedenkrát denne)/ ledipasvir (90 mg jedenkrát denne)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne)<sup>c, d</sup></p>	<p>efavirenz ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>emtricitabín ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C<sub>min</sub> 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)</p>	<p>Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani efavirenzu/ emtricitabínu/ tenofovir-dizoproxilfumarátu.</p>

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

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



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

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

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

Liek podľa terapeutickkej oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
pravastatín <sup>g</sup>	↑ pravastatín	Súbežné podávanie Harvoni s pravastatínom môže výrazne zvýšiť koncentráciu pravastatínu, čo je spojené so zvýšeným rizikom myopatie. U týchto pacientov sa odporúča klinické a biochemické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 4.4).
iné statíny	Očakáva sa: ↑ statíny	Nemožno vylúčiť interakcie s inými inhibítormi reductázy HMG-CoA. Pri súbežnom podávaní s Harvoni sa má zvážiť zníženie dávky statínov a má sa vykonávať dôkladné sledovanie nežiaducich reakcií na statíny (pozri časť 4.4).
<b><i>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ</i></b>		
metadón	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ ledipasvir	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani metadónu.
metadón (udržiavacia liečba metadónom [30 až 130 mg/denne])/sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) <sup>d</sup>	R-metadón ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-metadón ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
<b><i>IMUNOSUPRESÍVA</i></b>		
cyklosporín <sup>g</sup>	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↑ ledipasvir ↔ cyklosporín	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani cyklosporínu na začiatku súbežného podávania. Následne môže byť potrebné pozorné sledovanie a prípadne úprava dávky cyklosporínu.
cyklosporín (600 mg jednorazová dávka)/ sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) <sup>h</sup>	cyklosporín ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)  sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Liek podľa terapeutick <sup>e</sup> j oblasti	Účinky na koncentrácie lieku. Pomer priemerných hodnôt (90 % interval spoľahlivosti) pre hodnoty AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania s Harvoni
takrolimus	Interakcia sa neskúmala. Očakáva sa: ↔ ledipasvir	Nie je potrebná žiadna úprava dávky Harvoni ani takrolimusu na začiatku súbežného podávania. Následne môže byť potrebné pozorné sledovanie a prípadne úprava dávky takrolimusu.
takrolimus (5 mg jednorazová dávka)/ sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka) <sup>h</sup>	takrolimus ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)  sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	

#### PERORÁLNA ANTIKONCEPCIA

norgestimát/ etinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinylestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg jedenkrát denne) <sup>d</sup>	norelgestromín ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)  norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)  etinylestradiol ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnej antikoncepcie.
norgestimát/ etinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinylestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg jedenkrát denne) <sup>d</sup>	norelgestromín ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)  norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)  etinylestradiol ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)	

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

b Všetky interakčné štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov.

c Podávané ako Harvoni.

d Hranice bez farmakokinetick<sup>e</sup>j interakcie sú na úrovni 70-143 %.

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

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

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

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

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

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

### Gravidita

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

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

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

### Dojčenie

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

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

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

### Fertilita

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

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

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu u dospelých

Hodnotenie bezpečnosti Harvoni bolo založené hlavne na súhrne klinických štúdií fázy 3 bez kontroly, ktorých sa zúčastnilo 1952 pacientov, ktorí dostávali Harvoni počas 8, 12 alebo 24 týždňov, vrátane 872 pacientov, ktorí dostávali Harvoni v kombinácii s ribavirínom.

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

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

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich udalostí

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek boli identifikované pri liečbe Harvoni (tabuľka 7). Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa tried telesných orgánových systémov a frekvencií. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) alebo veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ).

#### **Tabuľka 7: Nežiaduce reakcie na liek identifikované pri liečbe Harvoni**

Frekvencia	Nežiaduca reakcia na liek
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Veľmi časté	bolesť hlavy
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Časté	vyrážka
Neznáme	angioedém
<i>Celkové poruchy:</i>	
Veľmi časté	únava

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

Bezpečnostný profil ledipasviru/sofosbuviru s ribavirínom počas 12 alebo 24 týždňov liečby u dospelých s dekompenzovaným ochorením pečene a/alebo u pacientov po transplantácii pečene sa hodnotil v dvoch otvorených štúdiách (SOLAR-1 a SOLAR-2). U pacientov s dekompenzovanou cirhózou a/alebo u tých, ktorí boli po transplantácii pečene a ktorí dostávali ledipasvir/sofosbuvir s ribavirínom, neboli zistené žiadne nové nežiaduce reakcie na liek. Aj keď sa nežiaduce udalosti vrátane závažných nežiaducich udalostí vyskytli v tejto štúdii častejšie v porovnaní so štúdiami, z ktorých boli vylúčení dekompenzovaní pacienti a/alebo pacienti, ktorí boli po transplantácii pečene, tieto pozorované nežiaduce udalosti boli očakávanými nežiaducimi udalosťami, ktoré sú klinickým následkom pokročilého ochorenia pečene a/alebo transplantácie alebo boli v súlade so známym bezpečnostným profilom ribavirínu (pozri časť 5.1 s podrobnými informáciami tejto štúdie).

Počas liečby došlo u 39 % pacientov liečených ledipasvirom/sofosbuvírom s ribavirínom k poklesu koncentrácie hemoglobínu na  $< 10$  g/dl a u 13 % na  $< 8,5$  g/dl. Liečba ribavirínom sa ukončila u 15 % pacientov.

U 7 % príjemcov transplantovanej pečene došlo k modifikácii ich imunosupresívnych látok.

#### Pacienti s poškodením obličiek

Ledipasvir/sofosbuvir sa podával počas 12 týždňov 18 pacientom s CHC genotypu 1 a so závažným poškodením obličiek v otvorenej štúdii (štúdia 0154). V tomto obmedzenom súbore údajov o klinickej bezpečnosti nebola miera nežiaducich udalostí jasne zvýšená oproti očakávaniam u pacientov so závažným poškodením obličiek.

Bezpečnosť lieku Harvoni sa hodnotila v 12-týždňovej nekontrolovanej štúdii s 95 pacientmi s ESRD vyžadujúcim dialýzu (štúdia 4063). Za týchto podmienok sa expozícia metabolitu sofosbuviru

GS-331007 zvýšila 20-násobne a prekročila hladiny, pri ktorých boli v predklinických skúšaníach pozorované nežiaduce reakcie. V tomto obmedzenom súbore údajov o klinickej bezpečnosti nebola miera nežiaducich udalostí a prípadov smrti jasne zvýšená oproti očakávaniam u pacientov s ESRD.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Harvoni u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších sú založené na údajoch z otvorenej klinickej štúdie fázy 2 (štúdia 1116), do ktorej bolo zaradených 226 pacientov, ktorí boli liečení ledipasvirom/sofosbuvvirom počas obdobia 12 alebo 24 týždňov, alebo ledipasvirom/sofosbuvvirom a ribavirínom počas obdobia 24 týždňov. Pozorované nežiaduce reakcie boli v súlade s reakciami pozorovanými v klinických štúdiách s ledipasvirom/sofosbuvvirom u dospelých (pozri tabuľku 7).

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Srdcové arytmie*

Keď sa Harvoni používa s amiodarónom a/alebo inými liekmi, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu, pozorovali sa prípady závažnej bradykardie a srdcovej blokády (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### *Poruchy kože*

Frekvencia neznáma: Stevenson-Johnsonov syndróm

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: priamo pôsobiace antivirotiká, ATC kód: J05AP51

#### Mechanizmus účinku

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



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

#### Antivírusová aktivita

Hodnoty EC<sub>50</sub> ledipasviru a sofosbuviru voči replikómom s úplnou dĺžkou alebo chimérickým replikómom kódujúcim sekvencie NS5A a NS5B z klinických izolátov sú uvedené v tabuľke 8. Prítomnosť 40 % ľudskeho séra nemala žiadny vplyv na anti-HCV aktivitu sofosbuviru, ale 12-násobne znížila anti-HCV aktivitu ledipasviru voči replikómom HCV genotypu 1a.

**Tabuľka 8: Aktivita ledipasviru a sofosbuviru voči chimérickým replikómom**

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

a Nestále replikóny prenášajúce NS5A alebo NS5B z izolátov pacienta.

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

#### Rezistencia

##### *V bunkovej kultúre*

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

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

##### *V klinických štúdiách – dospelí s genotypom 1*

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

a NS5B (limit testu 1 %) po začatí štúdie boli k dispozícii pre 37/37 a 36/37 pacientov, v uvedenom poradí.

Variety NS5A súvisiace s rezistenciou (*Resistance-Associated Variants*, RAV) sa pozorovali v izolátoch po začatí štúdie u 29/37 pacientov (22/29 s genotypom 1a a 7/8 s genotypom 1b), ktorí nedosiahli trvalú virologickú odpoveď (*Sustained Virologic Response*, SVR). Z 29 pacientov s genotypom 1a, ktorí splnili podmienky pre zaradenie do testovania rezistencie, vykazovalo 22/29 (76 %) pacientov pri virologickom zlyhaní najmenej jeden RAV NS5A na pozíciách K24, M28, Q30, L31, S38 a Y93, zatiaľ čo u zvyšných 7/29 pacientov sa nezistili v čase virologického zlyhania žiadne RAV NS5A. Najčastejšími variantmi boli Q30R, Y93H a L31M. Z 8 pacientov s genotypom 1b, ktorí splnili podmienky pre zaradenie do testovania rezistencie, vykazovalo 7/8 (88 %) pacientov v čase virologického zlyhania najmenej jeden RAV NS5A na pozíciách L31 a Y93, zatiaľ čo u 1/8 pacientov sa nezistili pri virologickom zlyhaní žiadne RAV NS5A. Najčastejším variantom bol Y93H. Spomedzi 8 pacientov, u ktorých sa nezistili v čase virologického zlyhania žiadne RAV NS5A, podstúpilo 7 pacientov 8 týždňov liečby (n = 3 s ledipasvirom/sofosbuvvirom, n = 4 s ledipasvirom/sofosbuvvirom a ribavirínom) a 1 pacient dostával ledipasvir/sofosbuvvir počas 12 týždňov. Izoláty získané po začatí štúdie od pacientov, ktorí v čase virologického zlyhania vykazovali RAV NS5A, mali na základe fenotypových analýz 20- až najmenej 243-násobne (najvyššia testovaná dávka) zníženú citlivosť voči ledipasviru. Cielená mutagenéza substitúcie Y93H u genotypu 1a aj 1b, ako aj substitúcia Q30R a L31M u genotypu 1a viedli k vysokým hodnotám zníženia citlivosti voči ledipasviru (544- až 1677-násobná zmena hodnoty EC<sub>50</sub>).

Medzi pacientmi po transplantácii s kompenzovaným ochorením pečene alebo pacientmi s dekompenzovaným ochorením pečene pred transplantáciou alebo po nej (štúdie SOLAR-1 a SOLAR-2) bol relaps spojený so zistením jednej alebo viacerých z NS5A RAV: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D a Y93H/C na 12/14 pacientov s genotypom 1a a L31M, Y93H/N u 6/6 pacientov s genotypom 1b.

Substitúcia E237G v NS5B bola zistená u 3 pacientov (u jedného genotyp 1b a u dvoch genotyp 1a) v štúdiách fázy 3 (ION-3, ION-1 a ION-2) a u 3 pacientov s infekciou genotypu 1a v štúdiách SOLAR-1 a SOLAR-2 v čase relapsu. Substitúcia E237G preukázala 1,3-násobné zníženie citlivosti voči sofosbuvviru v teste replikónu genotypu 1a. Klinický význam tejto substitúcie zatiaľ nie je známy.

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

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

*V klinických štúdiách – dospeli s genotypom 2, 3, 4, 5 a 6*

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

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

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

u všetkých pacientov. V štúdií SOLAR-2 sa u jedného pacienta s genotypom 4d vyvinula substitúcia E237G v NS5B v čase relapsu. Klinický význam tejto substitúcie zatiaľ nie je známy.

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

#### Vplyv východiskových variantov HCV súvisiacich s rezistenciou na výsledok liečby

##### *Dospelí s genotypom 1*

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

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

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

V skupine pacientov po transplantácii s kompenzovaným ochorením pečene (štúdie SOLAR-1 a SOLAR-2) nedošlo k žiadnemu relapsu u pacientov s východiskovými RAV NS5A (n = 23) po 12 týždňoch liečby ledipasvirom/sofosbuvírom + ribavirínom. V skupine pacientov s dekompenzovaným ochorením pečene (pred transplantáciou a po nej) u 4/16 (25 %) pacientov s RAV NS5A vedúcimi k  $> 100$ -násobnej odolnosti došlo k relapsu po 12 týždňoch liečby ledipasvirom/sofosbuvírom + ribavirínom v porovnaní so 7/120 (6 %) pacientov bez akýchkoľvek východiskových RAV NS5A alebo RAV vedúcich k  $\leq 100$ -násobnej zmene.

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

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

##### *Dospelí s genotypom 2, 3, 4, 5 a 6*

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

#### Pediatrickí pacienti

Prítomnosť RAV NS5A a/alebo NS5B pred liečbou nemala vplyv na výsledok liečby, pretože všetci účastníci s RAV pred liečbou dosiahli SVR12 a SVR24. Jeden 8-ročný účastník infikovaný vírusom HCV genotypu 1a, ktorý nedosiahol SVR12, nemal RAV nukleozidových inhibítorm NS5A ani NS5B pri východiskovom vyšetrení a mal nový Y93H RAV NS5A pri relapse.

## Skrížená rezistencia

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

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

Štúdia ION-3 vyhodnocovala 8 týždňov liečby ledipasvirom/sofosbuvírom s ribavirínom alebo bez ribavirínu a 12 týždňov liečby ledipasvirom/sofosbuvírom u predtým neliečených pacientov bez cirhózy s CHC genotypu 1. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 do jednej z troch liečebných skupín a rozvrstvení podľa genotypu HCV (1a oproti 1b).

**Tabuľka 9: Demografické a východiskové charakteristiky v štúdii ION-3**

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

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

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

**Tabuľka 10: Miery odpovede v štúdiu ION-3**

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

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

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

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

**Tabuľka 11: Miery výskytu relapsu ochorenia podľa východiskových charakteristík v štúdiu ION-3, populácia s virologickým zlyhaním\***

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

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

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

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

**Tabuľka 12: Demografické a východiskové charakteristiky v štúdiu ION-1**

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

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

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

**Tabuľka 13: Miery odpovede v štúdiu ION-1**

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

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

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

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

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

*Predtým liečení dospelí s cirhózou alebo bez cirhózy – ION-2 (štúdia 0109) – genotyp 1*

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

**Tabuľka 14: Demografické a východiskové charakteristiky v štúdiu ION-2**

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

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

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

**Tabuľka 15: Miery odpovede v štúdiu ION-2**

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

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

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

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

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

Tabuľka 16 uvádza miery výskytu relapsu ochorenia pri 12-týždňových režimoch liečby (s ribavirínom alebo bez ribavirínu) pre vybrané podskupiny (pozri tiež predchádzajúcu časť „Vplyv východiskových variantov HCV súvisiacich s rezistenciou na výsledok liečby“). U pacientov bez cirhózy sa relapsy ochorenia vyskytovali iba v prítomnosti východiskových RAV NS5A a počas liečby ledipasvirom/sofosbuvírom bez ribavirínu. U pacientov s cirhózou sa relapsy ochorenia vyskytovali v oboch režimoch liečby, v neprítomnosti aj v prítomnosti východiskových RAV NS5A.

**Tabuľka 16: Miery relapsu ochorenia pre vybrané podskupiny v štúdiu ION-2**

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

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

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

c Analýza (hlbokým sekvenovaním) zahŕňala polymorfizmy NS5A súvisiace s rezistenciou, ktoré viedli k > 2,5-násobnej zmene hodnoty EC<sub>50</sub> (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/I/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T a Y93C/F/H/N/S pre infekciu HCV genotypu 1a a L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K a Y93C/H/N/S pre infekciu HCV genotypu 1b).

d 3/3 z týchto pacientov mali cirhózu.

e 0/4 z týchto pacientov malo cirhózu.

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

#### *Predtým liečení dospelí s cirhózou – SIRIUS – genotyp 1*

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

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

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

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

#### *Predtým liečení dospelí, u ktorých zlyhala liečba sofosbuvirom + ribavirínom ± PEG-IFN*

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



#### *Dospelí súbežne infikovaní HCV/HIV – ION-4*

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

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

**Tabuľka 17: Miery odpovede v štúdiu ION-4**

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

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

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

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

#### *Dospelí súbežne infikovaní HCV/HIV – ERADICATE*

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

#### *Pacienti čakajúci na transplantáciu pečene a po transplantácii pečene – SOLAR-1 a SOLAR-2*

SOLAR-1 a SOLAR-2 boli dve otvorené klinické štúdie, ktoré vyhodnocovali 12 a 24-týždňovú liečbu ledipasvirom/sofosbuvikom v kombinácii s ribavirínom u pacientov s infekciou HCV genotypu 1 a 4, ktorí podstúpili transplantáciu pečene a/alebo majú dekompenzované ochorenie pečene. Tieto dve štúdie mali rovnaký dizajn. Pacienti boli zaradení do jednej zo siedmich skupín na základe stavu transplantácie pečene a závažnosti poškodenia pečene (pozri tabuľku 18). Pacienti so skóre CPT >12 boli vylúčení. V rámci každej skupiny boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1, aby dostávali ledipasvir/sofosbuvir + ribavirín počas 12 alebo 24 týždňov.

Demografické a východiskové charakteristiky boli vyrovnané v rámci liečebných skupín. V skupine 670 liečených pacientov bol medián veku 59 rokov (rozsah: 21 až 81 rokov); 77 % pacientov boli muži; 91 % boli belosi; priemerný index telesnej hmotnosti bol 28 kg/m<sup>2</sup> (rozsah: 18 až 49 kg/m<sup>2</sup>); 94 % malo infekciu HCV genotypu 1 a 6 % infekciu HCV genotypu 4; u 78 % pacientov bola predchádzajúca liečba HCV neúspešná. V skupine pacientov s dekompenzovanou cirhózou (pred transplantáciou alebo po nej) malo 64 % CPT triedy B a 36 % CPT triedy C pri skríningu, 24 % malo východiskové skóre Model for End Stage Liver Disease (MELD, Model pre konečné štádium ochorenia pečene) väčšie ako 15.

**Tabuľka 18: Kombinované miery odpovede (SVR12) v štúdiách SOLAR-1 a SOLAR-2**

	<b>LDV/SOF+RBV 12 týždňov (n = 307)<sup>a,b</sup></b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 týždňov (n = 307)<sup>a,b</sup></b>
	<b>SVR</b>	<b>SVR</b>
<b>Pred transplantáciou</b>		
CPT B	87 % (45/52)	92 % (46/50)
CPT C	88 % (35/40)	83 % (38/46)
<b>Po transplantácii</b>		
Skóre Metavir F0 – F3	95 % (94/99)	99 % (99/100)
CPT A <sup>c</sup>	98 % (55/56)	96 % (51/53)
CPT B <sup>c</sup>	89 % (41/46)	96 % (43/45)
CPT C <sup>c</sup>	57% (4/7)	78 % (7/9)
FCH	100 % (7/7)	100 % (4/4)

- a Dvanásť pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu do 12 týždňov po ukončení liečby s HCV RNA < LLOQ pri poslednom meraní pred transplantáciou, boli vylúčení.
- b Dvaja pacienti, ktorí nemali dekompenzovanú cirhózu a tiež nepodstúpili transplantáciu pečene boli vylúčení v dôsledku nespĺnenia kritérií na zaradenie do akejkoľvek liečebnej skupiny.
- c CPT = Child-Pugh-Turcotte, FCH = fibrotizujúca cholestatická hepatitída. CPT A = skóre CPT 5 – 6 (kompenzovaní), CPT B = skóre CPT 7 – 9 (dekompenzovaní), CPT C = skóre CPT 10 – 12 (dekompenzovaní).

Štyridsať pacientov s CHC genotypu 4 bolo zaradených do štúdií SOLAR-1 a SOLAR-2, pričom SVR 12 bolo 92 % (11/12) a 100 % (10/10) u pacientov po transplantácii bez dekompenzovanej cirhózy a 60 % (6/10) a 75 % (6/8) u pacientov s dekompenzovanou cirhózou (pred transplantáciou pečene a po nej) liečených 12 (v prvom prípade) a 24 týždňov (v druhom prípade). Zo 7 pacientov, ktorí nedosiahli SVR 12, mali 3 relapsy, pričom všetci mali dekompenzovanú cirhózu a boli liečení ledipasvirom/sofosbuvírom + ribavirínom počas 12 týždňov.

U všetkých pacientov s dekompenzovanou cirhózou (pred transplantáciou a po nej), ktorí dosiahli SVR12 a ktorých údaje boli k dispozícii na hodnotenie účinku SVR12 na funkciu pečene (n = 123), sa analyzovali zmeny skóre MELD a CPT v 12. týždni po ukončení liečby oproti východiskovej hodnote.

*Zmena skóre MELD:* Spomedzi tých, ktorí dosiahli SVR12 pri 12-týždňovej liečbe ledipasvirom/sofosbuvírom + ribavirínom, malo 57 % (70/123) pacientov zlepšené a 19 % (23/123) nezmenené skóre MELD od východiskových hodnôt do 12 týždňov po ukončení liečby. Z 32 pacientov, ktorých východiskové skóre MELD bolo  $\geq 15$ , malo 59 % (19/32) 12 týždňov po ukončení liečby skóre MELD < 15. Pozorované zlepšenie skóre MELD bolo dôsledkom do značnej miery zlepšených hodnôt celkového bilirubínu.

*Zmena skóre a trieda CPT:* Spomedzi tých, ktorí dosiahli SVR12 pri 12-týždňovej liečbe ledipasvirom/sofosbuvírom + ribavirínom, malo 60 % (74/123) a 34 % (42/123) pacientov zlepšené alebo nezmenené skóre CPT od východiskových hodnôt do 12 týždňov po ukončení liečby, v uvedenom poradí. Z 32 pacientov, ktorí mali cirhózu CPT C vo východiskovom stave, malo 53 % (17/32) pacientov 12 týždňov po ukončení liečby cirhózu CPT B. Z 88 pacientov, ktorí mali cirhózu CPT B vo východiskovom stave, malo 25 % (22/88) pacientov 12 týždňov po ukončení liečby cirhózu CPT A. Pozorované zlepšenie skóre CPT bolo dôsledkom do značnej miery zlepšených hodnôt celkového bilirubínu a albumínu.

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

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

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

V prípade infekcie s genotypom 2, 4, 5 a 6 pozostávala liečba z ledipasviru/sofosbuviru bez ribavirínu, podávala sa počas 12 týždňov (tabuľka 19). Pri infekcii s genotypom 3 sa ledipasvir/sofosbuvir podával s ribavirínom alebo bez ribavirínu, tiež počas 12 týždňov (tabuľka 20).

**Tabuľka 19: Miery odpovedí (SVR12) pri liečbe ledipasvirom/sofosbuvírom počas 12 týždňov u pacientov s HCV s genotypom 2, 4, 5 a 6**

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

a TE: počet predtým liečených pacientov.

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

**Tabuľka 20: Miery odpovedí (SVR12) u pacientov s infekciou s genotypom 3 (ELEKTRON-2)**

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

NS: neskúmané.

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

#### *Pacienti s poškodením obličiek*

Štúdia 0154 bola otvorená klinická štúdia, ktorá hodnotila bezpečnosť a účinnosť 12-týždňovej liečby ledipasvirom/sofosbuvírom u 18 pacientov infikovaných HCV genotypu 1 so závažným poškodením obličiek nevyžadujúcim dialýzu. Na začiatku liečby mali dvaja pacienti cirhózu a priemerná eGFR bola 24,9 ml/min (rozsah: 9,0-39,6). SVR12 dosiahlo 18/18 pacientov.

Štúdia 4063 bola otvorená trojramenná klinická štúdia, v ktorej sa hodnotilo 8, 12 a 24 týždňov liečby ledipasvirom/sofosbuvírom u celkovo 95 pacientov s CHC genotypu 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) alebo 6 (2 %) a ESRD vyžadujúcim dialýzu: 45 predtým neliečených pacientov infikovaných HCV genotypu 1 bez cirhózy dostávalo ledipasvir/sofosbuvir počas 8 týždňov; 31 pacientov so skúsenosťou s liečbou infikovaných HCV genotypu 1 a predtým neliečených pacientov alebo pacientov so skúsenosťou s liečbou s infekciou genotypu 2, 5 a 6 bez cirhózy dostávalo ledipasvir/sofosbuvir počas 12 týždňov; a 19 pacientov infikovaných HCV genotypu 1, 2 a 4 s kompenzovanou cirhózou dostávalo ledipasvir/sofosbuvir počas 24 týždňov. Z celkovo 95 pacientov malo na začiatku liečby 20 % pacientov cirhózu, 22 % malo skúsenosť s liečbou, 21 % dostalo transplantát obličiek, 92 % bolo na hemodialýze a 8 % bolo na peritoneálnej dialýze. Priemerný čas na dialýze bol 11,5 roka (rozsah: 0,2 až 43,0 roka). Miery SVR pre skupiny s 8, 12 a 24 týždňami liečby ledipasvirom/sofosbuvírom boli 93 % (42/45), 100 % (31/31) a 79 % (15/19), v uvedenom poradí. Zo siedmich pacientov, ktorí nedosiahli SVR12, sa u žiadneho nevyskytlo virologické zlyhanie alebo relaps.

#### *Pediatrická populácia*

Účinnosť ledipasviru/sofosbuviru u pacientov infikovaných HCV vo veku 3 rokov a starších sa vyhodnocovala v otvorenej klinickej štúdii fázy 2, do ktorej bolo zaradených 226 pacientov: 221 pacientov s genotypom 1, 2 pacienti s genotypom 3 a 3 pacienti s genotypom 4 CHC (štúdia 1116) (pre informácie o pediatrickom použití pozri časť 4.2).

*Pacienti vo veku 12 až < 18 rokov:*

Ledipasvir/sofosbuvir sa vyhodnocoval u 100 pacientov vo veku 12 až < 18 rokov s infekciou HCV genotypu 1. Celkom 80 pacientov (n = 80) nebolo predtým liečených, zatiaľ čo 20 pacienti (n = 20) už boli predtým liečení. Všetci pacienti boli liečení ledipasvirom/sofosbuvikom počas obdobia 12 týždňov.

Demografické a východiskové charakteristiky boli medzi predtým neliečenými a už liečenými pacientmi vyvážené. Medián veku bol 15 rokov (rozsah: 12 až 17); 63 % pacientov boli ženy; 91 % pacientov boli belosi, 7 % pacientov boli černosi a 2 % boli ázijského pôvodu; 13 % bolo hispánskeho/latinskoamerického pôvodu; priemerná telesná hmotnosť bola 61,3 kg (rozsah: 33,0 až 126,0 kg); 55 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie alebo rovnaké ako 800 000 IU/ml; 81 % malo infekciu HCV genotypu 1a a u 1 predtým neliečeného pacienta bola známa cirhóza. Väčšina pacientov (84 %) bola infikovaná vertikálnym prenosom.

Celková miera SVR12 bola 98 % (98 % [78/80]) u predtým neliečených pacientov a 100 % [20/20] u predtým liečených pacientov). Celkom 2 zo 100 pacientov (2 %), obaja predtým neliečení, nedosiahli SVR12 (z dôvodu nedostavenia sa na následné vyšetrenie). U žiadneho pacienta nedošlo k virologickému zlyhaniu.

*Pacienti vo veku 6 až < 12 rokov:*

Ledipasvir/sofosbuvir sa vyhodnocoval u 92 pacientov vo veku 6 až < 12 rokov s infekciou HCV genotypu 1, 3 alebo 4. Celkom 72 pacientov (78 %) nebolo predtým liečených a 20 pacienti (22 %) už boli predtým liečení. Osemdesiatdeväť pacientov (87 pacientov s infekciou HCV genotypu 1 a 2 pacienti s infekciou HCV genotypu 4) bolo liečených ledipasvirom/sofosbuvikom počas 12 týždňov, 1 predtým liečený pacient s infekciou HCV genotypu 1 a cirhózou bol liečený ledipasvirom/sofosbuvikom počas 24 týždňov a 2 predtým liečení pacienti s infekciou HCV genotypu 3 boli liečení ledipasvirom/sofosbuvikom a ribavirínom počas 24 týždňov. Medián veku bol 9 rokov (rozsah: 6 až 11); 59 % pacientov boli muži; 79 % pacientov boli belosi, 8 % pacientov boli černosi a 5 % boli ázijského pôvodu; 10 % bolo hispánskeho/latinskoamerického pôvodu; priemerná telesná hmotnosť bola 32,8 kg (rozsah: 17,5 až 76,4 kg); 59 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie alebo rovnaké ako 800 000 IU/ml; 84 % malo infekciu HCV genotypu 1a a u 2 pacientov (1 predtým neliečený, 1 predtým liečený) bola známa cirhóza. Väčšina pacientov (97 %) bola infikovaná vertikálnym prenosom.

Celková miera SVR bola 99 % (99 % [88/89]) u pacientov liečených ledipasvirom/sofosbuvikom počas 12 týždňov, 100 % [1/1] pre ledipasvir/sofosbuvir počas 24 týždňov a 100 % [2/2] pre ledipasvir/sofosbuvir a ribavirín počas 24 týždňov). Jeden predtým neliečený pacient s infekciou HCV genotypu 1 a cirhózou, ktorý bol liečený Harvoni počas 12 týždňov, nedosiahol SVR12 a mal relaps.

*Pacienti vo veku 3 až < 6 rokov:*

Ledipasvir/sofosbuvir sa vyhodnocoval u 34 pacientov vo veku 3 až < 6 rokov s infekciou HCV genotypu 1 (n = 33) alebo genotypu 4 (n = 1). Všetci pacienti boli predtým neliečení a boli liečení ledipasvirom/sofosbuvikom počas obdobia 12 týždňov. Medián veku bol 5 rokov (rozsah: 3 až 5); 71 % pacientov boli ženy; 79 % pacientov boli belosi, 3 % pacientov boli černosi a 6 % boli ázijského pôvodu; 18 % bolo hispánskeho/latinskoamerického pôvodu; priemerná telesná hmotnosť bola 19,2 kg (rozsah: 10,7 až 33,6 kg); 56 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie alebo rovnaké ako 800 000 IU/ml; 82 % malo infekciu HCV genotypu 1a a u žiadneho pacienta nebola známa cirhóza. Všetci pacienti (100 %) boli infikovaní vertikálnym prenosom.

Celková miera SVR bola 97 % (97 % [32/33]) u pacientov s infekciou HCV genotypu 1 a 100 % [1/1] u pacientov s infekciou HCV genotypu 4). Jeden pacient, ktorý predčasne ukončil skúšanú liečbu po piatich dňoch z dôvodu abnormálnej chuti lieku, nedosiahol SVR.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

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

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

### Vplyv jedla

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

### Distribúcia

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

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

### Biotransformácia

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

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

### Eliminácia

Po jednorazovej 90 mg perorálnej dávke [ $^{14}C$ ]-ledipasviru bolo priemerné celkové vylúčenie dávky [ $^{14}C$ ]-rádioaktivity v stolici a moči 87 %, pričom väčšina rádioaktívnej dávky sa vylúčila v stolici

(86 %). Nezmenený ledipasvir vylúčený v stolici predstavoval v priemere 70 % z podanej dávky a oxidačný metabolit M19 predstavoval 2,2 % z dávky. Tieto údaje naznačujú, že žľčové vylučovanie nezmeneného ledipasviru predstavuje hlavnú cestu vylučovania a renálne vylučovanie predstavuje vedľajšiu cestu (približne 1 %). Medián terminálneho polčasu ledipasviru bol u zdravých dobrovoľníkov po podaní ledipasviru/sofosbuviru v stave nalačno 47 hodín.

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

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

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

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

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

#### Farmakokinetické vlastnosti u osobitných skupín pacientov

##### *Rasa a pohlavie*

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

##### *Starší pacienti*

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

##### *Poškodenie obličiek*

Súhrn účinkov rôznych stupňov poškodenia obličiek (PO) na expozície zložiek lieku Harvoni v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek, ako je opísané v texte nižšie, je uvedený v tabuľke 21.

**Tabuľka 21: Účinky rôznych stupňov poškodenia obličiek na expozície (AUC) sofosbuviru, GS-331007 a ledipasviru v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek**

	HCV negatívne osoby				Osoby infikované vírusom HCV		
	Mierne PO (eGFR $\geq 50$ a $< 80$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Stredné PO (eGFR $\geq 30$ a $< 50$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Závažné PO (eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD vyžadujúce dialýzu		Závažné PO (eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD vyžadujúce dialýzu
				Podané 1 hod. pred dialýzou	Podané 1 hod. po dialýze		
Sofosbuvir	1,6-krát ↑	2,1-krát ↑	2,7-krát ↑	1,3-krát ↑	1,6-krát ↑	~2-krát ↑	1,9-krát ↑
GS-331007	1,6-krát ↑	1,9-krát ↑	5,5-krát ↑	$\geq 10$ -krát ↑	$\geq 20$ -krát ↑	~6-krát ↑	23-krát ↑
Ledipasvir	–	–	↔	–	–	–	1,6-krát ↑

↔ indikuje klinicky nevýznamnú zmenu v expozícii ledipasviru.

Farmakokinetické vlastnosti ledipasviru sa skúmali s jednorazovou dávkou 90 mg ledipasviru u HCV negatívnych dospelých pacientov so závažným poškodením obličiek (eGFR  $< 30$  ml/min podľa Cockcrofta-Gaulta, medián [rozsah] CrCl 22 [17-29] ml/min).

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru sa skúmali u HCV negatívnych dospelých pacientov s miernym (eGFR  $\geq 50$  a  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), stredným (eGFR  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a závažným poškodením obličiek (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a u pacientov s ESRD vyžadujúcim hemodialýzou po podaní jednorazovej 400 mg dávky sofosbuviru v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (eGFR  $> 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). GS-331007 sa efektívne odstraňuje hemodialýzou s koeficientom extrakcie približne 53 %. Po podaní jednorazovej dávky 400 mg sofosbuviru sa 4-hodinovou hemodialýzou odstránilo 18 % z podanej dávky sofosbuviru.

U dospelých pacientov infikovaných HCV so závažným poškodením obličiek, ktorí boli liečení 12 týždňov ledipasvirom/sofosbuvikom (n = 18), boli farmakokinetické vlastnosti ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 rovnaké ako u HCV negatívnych pacientov so závažným poškodením obličiek.

Farmakokinetické vlastnosti ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 sa skúmali u dospelých pacientov infikovaných HCV s ESRD vyžadujúcim dialýzou liečených ledipasvirom/sofosbuvikom (n = 94) počas 8, 12 alebo 24 týždňov a porovnávali sa s pacientmi bez poškodenia obličiek v skúšaníach 2./3. fázy s ledipasvirom/sofosbuvikom.

#### Poškodenie pečene

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

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

### *Telesná hmotnosť*

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

### *Pediatrická populácia*

Expozície ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientov vo veku 3 rokov a starších boli podobné ako tie, ktoré sa pozorovali u dospelých v štúdiách fázy 2/3 po podaní ledipasviru/sofosbuviru. 90 % intervaly spoľahlivosti miery geometrických priemerov najmenších štvorcov pre všetky požadované parametre PK boli obsiahnuté v rámci vopred určených hraníc podobnosti menej ako 2-násobne (50 % až 200 %) s výnimkou  $C_{1au}$  ledipasviru u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorá bola o 84 % vyššia (90 % CI: 168 % až 203 %) a nepovažovala sa za klinicky významnú.

Farmakokinetické vlastnosti ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientov vo veku < 3 rokov neboli stanovené (pozri časť 4.2).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Ledipasvir

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

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

V 26-týždňovej štúdiu vykonávanej u transgénnych rasH2 myší a 2-ročnej štúdiu karcinogenicity vykonávanej na potkanoch pri expozíciách až 26-násobne vyšších ako je ľudská expozícia u myší a 8-násobne vyšších ako je ľudská expozícia u potkanov nebol ledipasvir karcinogénny.

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

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

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

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

### Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika preukázali, že ledipasvir má v životnom prostredí potenciál byť veľmi perzistentný a veľmi bioakumulatívny (vPvB) (pozri časť 6.6).



## Sofosbuvir

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadrá granúl

kopovidón  
monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
bezvodý koloidný oxid kremičitý  
stearát horečnatý

## Obal tablety

hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol  
žltý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
základný butylovaný kopolymér metakrylátu  
mastenec  
bezvodý koloidný oxid kremičitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Harvoni 33,75 mg/150 mg a 45 mg/200 mg obalený granulát sa dodáva vo vreckách s polyesterovým/hliníkovým/polyetylénovým filmom v škatuliach. Každá škatuľa obsahuje 28 vreciek.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. november 2014  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. august 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## **PRÍLOHA II**

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

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

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

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

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

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

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

**OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE**

**1. NÁZOV LIEKU**

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

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

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

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu a oranžovú žlt' FCF (E110). Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

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

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**



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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obalené tablety [iba vonkajší obal]

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC {číslo}  
SN {číslo}  
NN {číslo}

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

**OZNAČENIE FLAŠE A ŠKATULE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Harvoni 45 mg/200 mg filmom obalené tablety  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 45 mg ledipasviru a 200 mg sofosbuviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 filmom obalených tabliet.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/958/003 28 filmom obalených tablet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Harvoni 45 mg/200 mg filmom obalené tablety [iba vonkajší obal]

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC {číslo}  
SN {číslo}  
NN {číslo}

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

**OZNAČENIE ŠKATULE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Harvoni 33,75 mg/150 mg obalený granulát vo vrecku  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedno vrecko s obaleným granulátom obsahuje 33,75 mg ledipasviru a 150 mg sofosbuviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 vreciek v škatuli.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/958/004 28 vreciek

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Harvoni 33,75 mg/150 mg obalený granulát vo vrecku [iba vonkajší obal]

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC {číslo}  
SN {číslo}  
NN {číslo}

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
VRECKO**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Harvoni 33,75 mg/150 mg obalený granulát vo vrecku  
ledipasvir/sofosbuvir  
Perorálne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

GILEAD

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

**OZNAČENIE ŠKATULE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Harvoni 45 mg/200 mg obalený granulát vo vrecku  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedno vrecko s obaleným granulátom obsahuje 45 mg ledipasviru a 200 mg sofosbuviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 vreciek v škatuli.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

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

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/958/005 28 vreciek

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Harvoni 45 mg/200 mg obalený granulát vo vrecku [iba vonkajší obal]

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC {číslo}  
SN {číslo}  
NN {číslo}



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
VRECKO**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Harvoni 45 mg/200 mg obalený granulát vo vrecku  
ledipasvir/sofosbuvir  
Perorálne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

GILEAD

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Harvoni 90 mg/400 mg filmom obalené tablety**

**Harvoni 45 mg/200 mg filmom obalené tablety**

ledipasvir/sofosbuvir

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

**Ak bol Harvoni predpísaný vášmu dieťaťu, uveďte si, že všetky informácie v tejto písomnej informácii sa týkajú vášho dieťaťa (v takomto prípade čítajte „vaše dieťa“ namiesto „vy“).**

### 1. Čo je Harvoni a na čo sa používa

Harvoni je liek obsahujúci liečivá ledipasvir a sofosbuvir. Harvoni sa podáva na liečbu chronickej (dlhodobej) infekcie vírusom hepatitídy C u **dospelých a detí vo veku 3 rokov a starších**.

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

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

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

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Harvoni

**Neužívajte Harvoni**

- **Ak ste alergický** na ledipasvir, sofosbuvir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie).
- **Ak práve užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:**
  - **rifampicín a rifabutín** (antibiotiká používané na liečbu infekcií vrátane tuberkulózy),
  - **Pubovník bodkovaný** (rastlinný liek používaný na liečbu depresie),
  - **karbamazepín, fenobarbital a fenytoín** (lieky používané na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov),
  - **rosuvastatín** (liek používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu).

→ Ak sa vás týka ktorýkoľvek z týchto stavov, **neužívajte Harvoni a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

### Upozornenia a opatrenia

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

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

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

- teraz užívate alebo ste v posledných mesiacoch užívali liek amiodarón na liečbu nepravidelného srdcového rytmu, pretože to môže mať za následok život ohrozujúce spomalenie srdcového rytmu. Ak ste užívali tento liek, váš lekár možno zväží inú liečbu. Ak je potrebná liečba liekom Harvoni, môže byť nutné ďalšie sledovanie srdca.
- máte cukrovku. Po začatí liečby liekom Harvoni bude možno potrebné dôkladnejšie sledovať vašu hladinu glukózy v krvi a/alebo upraviť vašu súčasnú liečbu cukrovky. U niektorých pacientov s cukrovkou, sa po začatí liečby liekmi ako je Harvoni, zistili nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia).

**Ihneď informujte svojho lekára,** ak teraz užívate alebo ste v posledných mesiacoch užívali akékoľvek lieky na srdcové problémy a počas liečby sa u vás vyskytne:

- pomalý alebo nepravidelný srdcový pulz alebo problémy so srdcovým rytmom,
- dýchavičnosť alebo zhoršenie existujúcej dýchavičnosti,
- bolesť v oblasti hrudníka,
- točenie hlavy,
- palpitácie (búšenie srdca),
- takmer mdloby alebo mdloby.

### Krvné testy

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

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

### Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 3 roky. Použitie Harvoni u detí do 3 rokov sa doteraz neskúmalo.

### Iné lieky a Harvoni

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

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

Funkcia vašej pečene sa môže počas liečby hepatitídy C zmeniť, čo môže ovplyvniť pôsobenie ďalších liekov (napr. liekov používaných na potlačenie vášho imunitného systému, atď.). Váš lekár možno bude musieť pozorne sledovať tieto ďalšie lieky, ktoré užívate a vykonať úpravy po začatí liečby liekom Harvoni.

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

### Niektoré lieky sa nesmú užívať spolu s Harvoni.

- **Neužívajte žiadny iný liek, ktorý obsahuje sofosbuvir, čo je jedno z liečiv v Harvoni.**
- Ak užívate niektorý z nižšie uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:**
  - **amiodarón**, ktorý sa používa na liečbu nepravidelného srdcového tepu,
  - **tenofovir-dizoproxilfumarát** alebo akýkoľvek liek obsahujúci tenofovir-dizoproxilfumarát, používaný na liečbu infekcie HIV,
  - **digoxín** používaný na liečbu ochorenia srdca,
  - **dabigatrán** používaný na zriedenie krvi,
  - **statíny** používané na liečbu vysokej hladiny cholesterolu,
  - **rifapentín** (antibiotikum používané na liečbu infekcií vrátane tuberkulózy),
  - **oxkarbazepín** (liek používaný na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov),
  - **tipranavir** (používaný na liečbu infekcie HIV).

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

- Ak užívate lieky používané na liečbu **žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxu žalúdočnej kyseliny, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom**. To zahŕňa:
  - antacidá (ako je napríklad hydroxid hlinitý/horečnatý alebo uhličitan vápenatý). Tieto lieky sa majú užívať najmenej 4 hodiny pred alebo 4 hodiny po Harvoni.
  - inhibítory protónovej pumpy (ako je napríklad omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol a ezomeprazol). Tieto lieky sa majú užívať v rovnakom čase ako Harvoni. Neužívajte inhibítory protónovej pumpy pred užitím Harvoni. Váš lekár vám môže podať iný liek alebo upraviť dávku lieku, ktorý užívate.
  - antagonisty H<sub>2</sub>-receptorov (ako je napríklad famotidín, cimetidín, nizatidín alebo ranitidín). Váš lekár vám môže podať iný liek alebo upraviť dávku lieku, ktorý užívate.

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

### Tehotenstvo a antikoncepcia

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

Ak sa Harvoni užíva spolu s ribavirínom, musí sa zabrániť tehotenstvu. Je veľmi dôležité, aby ste si veľmi pozorne prečítali časť „Tehotenstvo“ v písomnej informácii pre používateľa ribavirínu. Ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa. Preto ak existuje možnosť otehotnenia, musia sa pri sexuálnej aktivite dodržiavať špeciálne preventívne opatrenia.

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

- Ak vy alebo vaša partnerka otehotníte počas liečby Harvoni a ribavirínom alebo v nasledujúcich mesiacoch po nej, musíte sa okamžite skontaktovať so svojim lekárom.

## Dojčenie

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

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Keď sa po užití Harvoni cítite unavený, nesmiete vykonávať činnosti vyžadujúce si sústredenie, napríklad nevedzte vozidlá, nejazdite na bicykli ani neobsluhujte stroje.

## Harvoni 90 mg/400 mg a 45 mg/200 mg filmom obalené tablety obsahuje laktózu

- Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

**Harvoni 90 mg/400 mg filmom obalené tablety obsahuje oranžovú žltú FCF (E110), ktorá môže vyvolať alergické reakcie**

- Ak ste alergický na oranžovú žltú FCF, nazývanú aj „E110“, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať tento liek.

## Harvoni obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 3. Ako užívať Harvoni

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

### Odporúčaná dávka

**Harvoni sa má užívať podľa pokynov lekára.** Odporúčaná dávka Harvoni u dospelých je **jedna filmom obalená tableta 90 mg/400 mg jedenkrát denne**. Váš lekár vám povie, koľko týždňov máte Harvoni užívať.

**Odporúčaná dávka Harvoni u detí vo veku 3 rokov a starších je založená na telesnej hmotnosti. Harvoni užívajte podľa pokynov lekára.**

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

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

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

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

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

### **Ak užijete viac Harvoni, ako máte**

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

### **Ak zabudnete užiť Harvoni**

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku tohto lieku.

Ak vynecháte dávku, zistíte, aká dlhá doba uplynula od času, keď ste naposledy užili Harvoni:

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

### **Neprestávajúce užívať Harvoni**

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

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

## **4. Možné vedľajšie účinky**

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

### **Veľmi časté vedľajšie účinky**

*(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)*

- bolesť hlavy
- pocit únavy

### **Časté vedľajšie účinky**

*(môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

- vyrážka

### **Ďalšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby liekom Harvoni**

Frekvencia nasledujúcich vedľajších účinkov je neznáma (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

- opuch tváre, pier, jazyka a hrdla (angioedém).

### **Iné účinky, ktoré možno pozorovať počas liečby sofosbuvírom:**

Frekvencia nasledujúcich vedľajších účinkov je neznáma (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

- celkovo rozšírená závažná vyrážka s odlupovaním kože, ktorú môže sprevádzať horúčka, príznaky podobné chrípke, pľuzgiere v ústach, na očiach a/alebo na pohlavných orgánoch (Stevensov-Johnsonov syndróm).

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie

účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Harvoni

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Harvoni obsahuje

- **Liečivá sú** ledipasvir a sofosbuvir. Jedna filmom obalená tableta obsahuje 90 mg ledipasviru a 400 mg sofosbuviru alebo 45 mg ledipasviru a 200 mg sofosbuviru.
- **Ďalšie zložky sú**  
*Jadro tablety:*  
kopovidón, monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearát horečnatý  
  
*Obal tablety:*  
Polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol, mastenec, a iba pre tabletu 90 mg/400 mg: oranžová žltá FCF (E110)

### Ako vyzerá Harvoni a obsah balenia

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obalené tablety sú oranžové tablety v tvare kosoštvorca, ktoré majú na jednej strane vtlačené označenie „GSI“ a na druhej strane „7985“. Tableta je približne 19 mm dlhá a 10 mm široká.

Harvoni 45 mg/200 mg filmom obalené tablety sú biele tablety v tvare kapsuly, ktoré majú na jednej strane vtlačené označenie „GSI“ a na druhej strane „HRV“. Tableta je približne 14 mm dlhá a 7 mm široká.

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

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balení:

- vonkajšie škatule obsahujúce 1 fľašu s 28 filmom obalenými tabletami pre 90 mg/400 mg a 45 mg/200 mg filmom obalené tablety.
- vonkajšie škatule obsahujúce 3 fľaše s 28 (84) filmom obalenými tabletami iba pre 90 mg/400 mg filmom obalené tablety. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko



**Výrobca**

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

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

**België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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

## Písomná informácia pre používateľa

**Harvoni 33,75 mg/150 mg obalený granulát vo vrecku**  
**Harvoni 45 mg/200 mg obalený granulát vo vrecku**  
ledipasvir/sofosbuvir

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

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

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

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

**Ak bol Harvoni predpísaný vášmu dieťaťu, uveďte si, že všetky informácie v tejto písomnej informácii sa týkajú vášho dieťaťa (v takomto prípade čítajte „vaše dieťa“ namiesto „vy“).**

### **1. Čo je Harvoni a na čo sa používa**

Granulát Harvoni je liek obsahujúci liečivá ledipasvir a sofosbuvir, ktoré sa podávajú vo forme granulátu. Harvoni sa podáva na liečbu chronickej (dlhodobej) infekcie vírusom hepatitídy C u **dospelých a detí vo veku 3 rokov a starších**.

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

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

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

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Harvoni

### Neužívajte Harvoni

- **Ak ste alergický** na ledipasvir, sofosbuvir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie).
- **Ak práve užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:**
  - **rifampicín a rifabutín** (antibiotiká používané na liečbu infekcií vrátane tuberkulózy),
  - **Pubovník bodkovaný** (rastlinný liek používaný na liečbu depresie),
  - **karbamazepín, fenobarbital a fenytoín** (lieky používané na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov),
  - **rosuvastatín** (liek používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu).

→ Ak sa vás týka ktorýkoľvek z týchto stavov, **neužívajte Harvoni a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

### Upozornenia a opatrenia

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

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

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

- teraz užívate alebo ste v posledných mesiacoch užívali liek amiodarón na liečbu nepravidelného srdcového rytmu, pretože to môže mať za následok život ohrozujúce spomalenie srdcového rytmu. Ak ste užívali tento liek, váš lekár možno zväží inú liečbu. Ak je potrebná liečba liekom Harvoni, môže byť nutné ďalšie sledovanie srdca.
- máte cukrovku. Po začatí liečby liekom Harvoni bude možno potrebné dôkladnejšie sledovať vašu hladinu glukózy v krvi a/alebo upraviť vašu súčasnú liečbu cukrovky. U niektorých pacientov s cukrovkou, sa po začatí liečby liekmi ako je Harvoni, zistili nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia).

**Ihneď informujte svojho lekára,** ak teraz užívate alebo ste v posledných mesiacoch užívali akékoľvek lieky na srdcové problémy a počas liečby sa u vás vyskytne:

- pomalý alebo nepravidelný srdcový pulz alebo problémy so srdcovým rytmom,
- dýchavičnosť alebo zhoršenie existujúcej dýchavičnosti,
- bolesť v oblasti hrudníka,
- točenie hlavy,
- palpitácie (búšenie srdca),
- takmer mdloby alebo mdloby.

### Krvné testy

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

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

## Deti a dospievajúci

Nepodávajúce tento liek deťom mladším ako 3 roky. Použitie Harvoni u detí do 3 rokov sa doteraz neskúmalo.

## Iné lieky a Harvoni

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

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

Funkcia vašej pečene sa môže počas liečby hepatitídy C zmeniť, čo môže ovplyvniť pôsobenie ďalších liekov (napr. liekov používaných na potlačenie vášho imunitného systému, atď.). Váš lekár možno bude musieť pozorne sledovať tieto ďalšie lieky, ktoré užívate a vykonať úpravy po začatí liečby liekom Harvoni.

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

## Niektoré lieky sa nesmú užívať spolu s Harvoni.

- **Neužívajte žiadny iný liek, ktorý obsahuje sofosbuvir, čo je jedno z liečiv v Harvoni.**
- **Ak užívate niektorý z nižšie uvedených liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:**
  - **amiodarón**, ktorý sa používa na liečbu nepravidelného srdcového tepu,
  - **tenofovir-dizoproxilfumarát** alebo akýkoľvek liek obsahujúci tenofovir-dizoproxilfumarát, používaný na liečbu infekcie HIV,
  - **digoxín** používaný na liečbu ochorení srdca,
  - **dabigatrán** používaný na zriedenie krvi,
  - **statíny** používané na liečbu vysokej hladiny cholesterolu,
  - **rifapentín** (antibiotikum používané na liečbu infekcií vrátane tuberkulózy),
  - **oxkarbazepín** (liek používaný na liečbu epilepsie a prevenciu záchvatov),
  - **tipranavir** (používaný na liečbu infekcie HIV).

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

- Ak užívate lieky používané na liečbu **žalúdočných vredov, pálenia záhy alebo refluxu žalúdočnej kyseliny, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom.** To zahŕňa:
  - antacidá (ako je napríklad hydroxid hlinitý/horečnatý alebo uhličitan vápenatý). Tieto lieky sa majú užívať najmenej 4 hodiny pred alebo 4 hodiny po Harvoni.
  - inhibítory protónovej pumpy (ako je napríklad omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol a ezomeprazol). Tieto lieky sa majú užívať v rovnakom čase ako Harvoni. Neužívajte inhibítory protónovej pumpy pred užitím Harvoni. Váš lekár vám môže podať iný liek alebo upraviť dávku lieku, ktorý užívate.
  - Antagonisty H<sub>2</sub>-receptorov (ako je napríklad famotidín, cimetidín, nizatidín alebo ranitidín). Váš lekár vám môže podať iný liek alebo upraviť dávku lieku, ktorý užívate.

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

## Tehotenstvo a antikoncepcia

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

Ak sa Harvoni užíva spolu s ribavirínom, musí sa zabrániť tehotenstvu. Je veľmi dôležité, aby ste si veľmi pozorne prečítali časť „Tehotenstvo“ v písomnej informácii pre používateľa ribavirínu. Ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa. Preto ak existuje možnosť otehotnenia, musia sa pri sexuálnej aktivite dodržiavať špeciálne preventívne opatrenia.

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

## Dojčenie

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

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Keď sa po užití Harvoni cítite unavený, nesmiete vykonávať činnosti vyžadujúce si sústredenie, napríklad nevedzte vozidlá, nejazdite na bicykli ani neobsluhujte stroje.

## Granulát Harvoni obsahuje laktózu

- **Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.**

## Granulát Harvoni obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo vrecku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 3. Ako užívať Harvoni

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

### Odporúčaná dávka

**Harvoni sa má užívať podľa pokynov lekára.** Váš lekár vám povie, ako dlho máte Harvoni užívať a koľko vreciek máte užiť.

Odporúčaná dávka je **celý obsah vrecka (vreciek) užívaný jedenkrát denne**, s jedlom alebo bez jedla.

### Podávanie granulátu Harvoni s jedlom na pomoc pri prehĺtaní:

1. Uchopte vrecko tak, aby línia rezu bola hore.
2. Jemne zatraste vreckom, aby sa obsah usadil.
3. Roztrhnite vrecko pozdĺž línie rezu alebo ho rozstrihnite nožnicami po línii.

4. Opatrne vysypte celý obsah na jednu alebo viac lyžíc nekyslého, mäkkého jedla, ako je napríklad čokoládový sirup, zemiaková kaša alebo zmrzlina, ktoré má teplotu prostredia alebo nižšiu.
5. Uistite sa, že vo vrecku nezostal žiadny granulát.
6. Užite všetok granulát do 30 minút od jeho opatrného zmiešania s jedlom.
7. Prehltnite kombináciu jedla a granulátu bez žuvania, aby ste sa vyhli horkej chuti. Dbajte na to, aby ste zjedli všetko jedlo.

#### **Podávanie granulátu Harvoni bez jedla alebo vody alebo s vodou na pomoc pri prehltní:**

1. Uchopte vrecko tak, aby línia rezu bola hore.
2. Jemne zatraste vreckom, aby sa obsah usadil.
3. Roztrhnite vrecko pozdĺž línie rezu alebo ho rozstrihnite nožnicami po líni.
4. Granulát možno vložiť priamo do úst a prehltnúť bez žuvania, aby ste sa vyhli horkej chuti, alebo s nekyslými tekutinami, ako je voda. **Nepoužívajte** ovocné šťavy, napríklad jablkové, brusnicové, hroznové, pomarančové alebo ananásové, pretože sú kyslé a nemajú sa používať.
5. Uistite sa, že vo vrecku nezostal žiadny granulát.
6. Prehltnite všetok granulát.

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

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

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

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

#### **Ak užijete viac Harvoni, ako máte**

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

#### **Ak zabudnete užiť Harvoni**

Je dôležité nevynechať žiadnu dávku tohto lieku.

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

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

#### **Neprestávajúce užívať Harvoni**

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

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

#### 4. Možné vedľajšie účinky

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

##### **Veľmi časté vedľajšie účinky**

(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- pocit únavy

##### **Časté vedľajšie účinky**

(môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- vyrážka

##### **Ďalšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby liekom Harvoni**

Frekvencia nasledujúcich vedľajších účinkov je neznáma (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

- opuch tváre, pier, jazyka a hrdla (angioedém).

##### **Iné účinky, ktoré možno pozorovať počas liečby sofosbuvikom:**

Frekvencia nasledujúcich vedľajších účinkov je neznáma (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

- celkovo rozšírená závažná vyrážka s odlupovaním kože, ktorú môže sprevádzať horúčka, príznaky podobné chrípke, pľuzgier v ústach, na očiach a/alebo na pohlavných orgánoch (Stevensov-Johnsonov syndróm).

##### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Harvoni

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

#### 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

##### **Čo Harvoni obsahuje**

**Liečivá sú ledipasvir a sofosbuvir.**

- **Harvoni 33,75 mg/150 mg obalený granulát vo vrecku** obsahuje 33,75 mg ledipasviru a 150 mg sofosbuviru.



- **Harvoni 45 mg/200 mg obalený granulát vo vrecku** obsahuje 45 mg ledipasviru a 200 mg sofosbuviru.
- **Ďalšie zložky** sú kopovidón, monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearát horečnatý, hypromelóza, mastenec, oxid titaničitý, makrogol , žltý oxid železitý, červený oxid železitý, kopolymér aminometakrylátu

### **Ako vyzerá Harvoni a obsah balenia**

Granulát je oranžový a nachádza sa vo vrecku.

K dispozícii sú nasledujúce veľkosti balenia:

- vonkajšia škatuľa obsahujúca 28 vreciek

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Írsko

### **Výrobca**

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

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