

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

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

## 1. NAZIV LIJEKA

Harvoni 90 mg/400 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

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

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Harvoni je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C (CHC) u odraslih (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za djelovanje na određeni genotip virusa hepatitisa C (HCV), vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Harvoni treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju pacijenata s CHC-om.

Doziranje

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

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

Populacija pacijenata*	Liječenje	Trajanje
<i>Pacijenti s CHC-om uzrokovanim genotipom 1 ili genotipom 4</i>		
Pacijenti bez ciroze	Harvoni	12 tjedana. – U pacijenata zaraženih genotipom 1 koji prethodno nisu bili liječeni može se razmotriti 8 tjedana (vidjeti dio 5.1 u ispitivanju ION-3).  – U prethodno liječenih pacijenata u kojih daljnja mogućnost ponovnog liječenja nije sigurna treba razmotriti 24 tjedna (vidjeti dio 4.4).
Pacijenti s kompenziranom cirozom	Harvoni	24 tjedna. – U pacijenata za koje se smatra da imaju niski rizik od progresije kliničke bolesti i koji imaju daljnje mogućnosti ponovnog liječenja može se razmotriti 12 tjedana (vidjeti dio 4.4).
Pacijenti s dekompenziranom cirozom ili prije/poslije transplantacije jetre	Harvoni + ribavirin	24 tjedna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)
<i>Pacijenti s CHC-om uzrokovanim genotipom 3</i>		
Pacijenti s cirozom i/ili prethodno neuspješnim liječenjem	Harvoni + ribavirin	24 tjedna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

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

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

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

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

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

Ako se Harvoni primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, a pacijent ima ozbiljnu nuspojavu potencijalno povezanu s ribavirinom, dozu ribavirina potrebno je prilagoditi ili prekinuti njegovu primjenu, ako je to primjereno, sve dok se nuspojava ne povuče ili se ne smanji težina nuspojave. Tablica 2 nudi smjernice za prilagodbu doze i prekid primjene na temelju koncentracije hemoglobina i srčanog statusa pacijenta.

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

Laboratorijske vrijednosti	Sniziti dozu ribavirina na 600 mg/dan ako:	Prekinuti primjenu ribavirina ako:
Hemoglobin u pacijenata bez srčane bolesti	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin u pacijenata sa stabilnom srčanom bolesti u anamnezi	Snizenje hemoglobina za ≥ 2 g/dl tijekom bilo kojeg 4-tjednog razdoblja liječenja	< 12 g/dl unatoč 4 tjedna na sniženoj dozi

Nakon što se prekine primjena ribavirina bilo zbog poremećenih laboratorijskih nalaza ili kliničkih manifestacija, može se pokušati ponovno započeti s primjenom ribavirina u dozi od 600 mg na dan i dalje povisivati dozu do 800 mg na dan. Međutim, ne preporučuje se povisiti ribavirin do prvobitno primjenjivane doze (1000 mg do 1200 mg na dan).

Pacijente treba uputiti da uzmu dodatnu tabletu ako povraćanje nastupi u roku od 5 sati nakon primjene. Ako povraćanje nastupi nakon više od 5 sati od uzimanja doze, nije potrebno ponovno uzeti dozu (vidjeti dio 5.1).

Ako se propusti uzeti dozu, a još nije proteklo 18 sati od uobičajenog vremena uzimanja, pacijentima treba savjetovati da uzmu tabletu čim prije i zatim uzmu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Ako je proteklo više od 18 sati, onda pacijentima treba savjetovati da pričekaju i uzmu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Pacijentima treba savjetovati da ne uzimaju dvostruku dozu.

#### *Starije osobe*

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

#### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni u pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Sigurnost ledipasvira/sofosbuvira nije procijenjena u pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (procjena brzine glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili završnim stadijem bolesti bubrega (ESRD) koji zahtijeva hemodijalizu (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje jetre*

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni u pacijenata s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh-Turcotte [CPT] stadij A, B ili C) (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira ustanovljene su u pacijenata s dekompenziranom cirozom (vidjeti dio 5.1).

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Pacijentima treba savjetovati da tabletu progutaju cijelu s hranom ili bez nje. Zbog gorkog okusa, preporučuje se ne žvakati niti drobiti filmom obloženu tabletu (vidjeti dio 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istovremena primjena s rosuvastatinom ili gospinom travom (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Harvoni se ne smije primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže sofosbuvir.

#### Djelovanje na određeni genotip

Za preporučene režime kod različitih genotipova HCV-a, vidjeti dio 4.2. Za virološko i kliničko djelovanje na određeni genotip, vidjeti dio 5.1.

Klinički podaci koji podupiru primjenu lijeka Harvoni u pacijenata zaraženih HCV-om genotipa 3 su ograničeni (vidjeti dio 5.1). Relativna djelotvornost dvanaestotjednog režima koji se sastoji od ledipasvira/sofosbuvira + ribavarina u usporedbi s 24-tjednim režimom sofosbuvirirom + ribavirinom nije ispitana. Konzervativna 24-tjedna terapija savjetuje se u svih prethodno liječenih pacijenata s genotipom 3 i pacijenata s genotipom 3 i cirozom koji prethodno nisu bili liječeni (vidjeti dio 4.2).

Klinički podaci koji podupiru primjenu lijeka Harvoni u pacijenata zaraženih HCV-om genotipa 4 su ograničeni (vidjeti dio 5.1).

Djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira protiv HCV-a genotipa 2, 5 i 6 nije ispitana; stoga se Harvoni ne smije primjenjivati u pacijenata zaraženih ovim genotipovima.

#### Liječenje pacijenata prethodno izloženih antivirusnim lijekovima s izravnim djelovanjem na HCV

U većini slučajeva, u pacijenata u kojih je liječenje ledipasvirom/sofosbuvikom bilo neuspješno vidi se selekcija mutacija za rezistenciju na inhibitor NS5A koje znatno smanjuju osjetljivost na ledipasvir (vidjeti dio 5.1). Ograničeni podaci pokazuju da takve NS5A mutacije ne nestaju tijekom dugog razdoblja praćenja. Trenutno nema podataka koji podupiru učinkovitost ponovnog liječenja pacijenata u kojih su ledipasvir/sofosbuvir bili neuspješni pomoću režima koji sadrži inhibitor NS5A. Slično tome, trenutno nema podataka koji podupiru učinkovitost inhibitora proteaze NS3/4A u pacijenata u kojih je prethodna terapija koja je uključivala inhibitor proteaze NS3/4A bila neuspješna. Takvi pacijenti, stoga, mogu ovisiti o drugim klasama lijekova za uklanjanje infekcije HCV-om. Zbog toga treba razmotriti dugotrajnije liječenje pacijenata u kojih daljnja mogućnost ponovnog liječenja nije sigurna.

#### Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni u pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Sigurnost lijeka Harvoni nije procijenjena u pacijenata s teškim oštećenjem bubrega (procjena brzine glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili završnim stadijem bolesti bubrega (ESRD) koji zahtijeva hemodijalizu. Kad se Harvoni primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, pročitajte također Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin za pacijente s klirensom kreatinina (CrCl) < 50 ml/min (vidjeti dio 5.2).

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

Relativna djelotvornost 12-tjedne i 24-tjedne terapije nije ustanovljena. Stoga se preporučuje 24 tjedna terapije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1). Liječenje lijekom Harvoni treba odrediti prema procjeni mogućih koristi i rizika kod pojedinog pacijenta.

#### Primjena s jakim induktorima P-glikoproteina

Lijekovi koji su jaki induktori P-glikoproteina (P-gp) (npr. rifampicin, karbamazepin i fenitoin) mogu značajno smanjiti koncentraciju ledipasvira i sofosbuvira u plazmi, što može dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Harvoni. Takvi lijekovi ne smiju se primjenjivati s lijekom Harvoni (vidjeti dio 4.5).

#### Primjena s određenim antiretrovirusnim režimima liječenja HIV-a

Pokazalo se da Harvoni povećava izloženost tenofoviru, osobito kad se primjenjuje zajedno s režimom liječenja HIV-a koji sadrži tenofoviridizoproksilfumarat i farmakokinetički pojačivač (ritonavir ili kobicistat). Sigurnost tenofoviridizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač nije ustanovljena. Potrebno je uzeti u obzir moguće rizike i koristi povezane s istovremenom primjenom lijeka Harvoni i tablete s fiksnom kombinacijom doza elvitegravira/kobicistata/emtricitabina/tenofoviridizoproksilfumarata ili tenofoviridizoproksilfumarata koji se daje zajedno s pojačanim inhibitorom proteaze HIV-a (npr. atazanavirom ili darunavirom), osobito u pacijenata s povećanim rizikom od poremećaja funkcije bubrega. Pacijente koji primaju Harvoni istovremeno s elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumaratom ili tenofoviridizoproksilfumaratom i pojačanim inhibitorom proteaze HIV-a treba nadzirati zbog nuspojava povezanih s tenofovikom. Pročitajte Sažetke opisa svojstava lijeka za tenofoviridizoproksilfumarat, emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat ili elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarat zbog preporuka o nadziranju funkcije bubrega.

#### Primjena s inhibitorima HMG-CoA reduktaze

Istovremena primjena lijeka Harvoni i inhibitora HMG-CoA reduktaze (statina) može značajno povećati koncentraciju statina, što povećava rizik od miopatije i rabdomiolize (vidjeti dio 4.5).

### Istovremena infekcija HCV/HBV (virusom hepatitisa B)

Nema podataka o primjeni lijeka Harvoni u pacijenata s istovremenom infekcijom virusima HCV/HBV.

### Pedijatrijska populacija

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

### Pomoćne tvari

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Budući da Harvoni sadrži ledipasvir i sofosbuvir, sve interakcije koje su bile utvrđene s ove dvije djelatne tvari zasebno mogu nastati i s lijekom Harvoni.

### Mogućnost utjecaja lijeka Harvoni na druge lijekove

Ledipasvir je *in vitro* inhibitor prijenosnika lijekova P-gp i proteina rezistencije karcinoma dojke na lijekove (BCRP) te može povećati crijevnu apsorpciju istovremeno primijenjenih supstrata ovih prijenosnika. Podaci *in vitro* pokazuju da ledipasvir može biti slabi induktor metaboličkih enzima kao što su CYP3A4, CYP2C i UGT1A1. Plazmatske koncentracije spojeva koji su supstrati ovih enzima mogu biti snižene kad se oni primjenjuju istovremeno s ledipasvirom/sofosbuvikom. *In vitro*, ledipasvir inhibira crijevne CYP3A4 i UGT1A2. Lijekove s uskom terapijskom širinom koje metaboliziraju ovi izoenzimi treba primjenjivati s oprezom i pažljivo pratiti.

### Mogućnost utjecaja drugih lijekova na Harvoni

Ledipasvir i sofosbuvir supstrati su prijenosnika lijekova P-gp i BCRP, dok GS-331007 to nije. Lijekovi koji su jaki induktori P-gp (npr. rifampicin, gospina trava, karbamazepin i fenitoin) mogu smanjiti koncentracije ledipasvira i sofosbuvira u plazmi i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka ledipasvira/sofosbuvira te se ne smiju primjenjivati s lijekom Harvoni (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Istovremena primjena s lijekovima koji inhibiraju P-gp i/ili BCRP može povećati koncentracije ledipasvira i sofosbuvira u plazmi bez povećanja koncentracije GS-331007 u plazmi; Harvoni se može istovremeno primjenjivati s inhibitorima P-gp i/ili BCRP. Ne očekuju se klinički značajne interakcije lijekova s ledipasvirom/sofosbuvikom posredovane enzimima CYP450 ili UGT1A1.

### Interakcije između lijeka Harvoni i drugih lijekova

U tablici 3 prikazan je popis ustanovljenih ili potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova (gdje je 90 % interval pouzdanosti [CI] omjera geometrijske srednje vrijednosti najmanjih kvadrata [GLSM] bio unutar “↔”, protezao se iznad “↑”, ili ispod “↓” unaprijed određenih granica ekvivalencije). Opisane interakcije lijekova temelje se na ispitivanjima provedenima s ledipasvirom/sofosbuvikom ili ledipasvirom i sofosbuvikom kao pojedinačnim tvarima ili su predviđene interakcije lijekova koje mogu nastati s ledipasvirom/sofosbuvikom. Tablica nije zaključna.

**Tablica 3: Interakcije između lijeka Harvoni i drugih lijekova**

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a,b</sup>	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
<b>LIJEKOVI KOJI SMANJUJU KISELOST</b>		
<p>Topljivost ledipasvira smanjuje se s povećanjem pH. Očekuje se da će lijekovi koji povećavaju želučani pH smanjiti koncentraciju ledipasvira.</p>		
<i>Antacidi</i>		
<p>Npr. aluminijev ili magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat</p>	<p>Interakcija nije ispitana. Očekuje se: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Povećanje želučanog pH)</p>	<p>Preporučuje se primijeniti antacid i Harvoni u razmaku od 4 sata.</p>
<i>Antagonisti H<sub>2</sub>-receptora</i>		
<p>Famotidin (jedna doza od 40 mg)/ ledipasvir (jedna doza od 90 mg)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (jedna doza od 400 mg)<sup>c,d</sup>  Famotidin primijenjen istovremeno s lijekom Harvoni<sup>d</sup>  Cimetidin<sup>e</sup> Nizatidin<sup>e</sup> Ranitidin<sup>e</sup></p>	<p>Ledipasvir ↓ <math>C_{max}</math> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuvir ↑ <math>C_{max}</math> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ <math>C_{max}</math> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)  (Povećanje želučanog pH)</p>	<p>Antagonisti H<sub>2</sub>-receptora mogu se primijeniti istovremeno s lijekom Harvoni ili u nekom vremenskom razmaku od lijeka Harvoni u dozi koja ne prelazi doze usporedive s dozom famotidina od 40 mg dvaput na dan.</p>
<p>Famotidin (jedna doza od 40 mg)/ ledipasvir (jedna doza od 90 mg)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (jedna doza od 400 mg)<sup>c,d</sup>  Famotidin primijenjen 12 sati prije lijeka Harvoni<sup>d</sup></p>	<p>Ledipasvir ↓ <math>C_{max}</math> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)  Sofosbuvir ↔ <math>C_{max}</math> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)  GS-331007 ↔ <math>C_{max}</math> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)  (Povećanje želučanog pH)</p>	
<i>Inhibitori protonске pumpe</i>		
<p>Omeprazol (20 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (jedna doza od 90 mg)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (jedna doza od 400 mg)<sup>c</sup>  Omeprazol primijenjen istovremeno s lijekom Harvoni  Lansoprazol<sup>e</sup> Rabeprazol<sup>e</sup> Pantoprazol<sup>e</sup> Esomeprazol<sup>e</sup></p>	<p>Ledipasvir ↓ <math>C_{max}</math> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)  Sofosbuvir ↔ <math>C_{max}</math> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)  GS-331007 ↔ <math>C_{max}</math> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)  (Povećanje želučanog pH)</p>	<p>Doze inhibitora protonске pumpe usporedive s dozom omeprazola od 20 mg mogu se primijeniti istovremeno s lijekom Harvoni. Inhibitori protonске pumpe ne smiju se uzeti prije lijeka Harvoni.</p>

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, $C_{max}$ , $C_{min}^{a,b}$	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
<b>ANTIARITMICI</b>		
Digoksin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Digoksin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inhibicija P-gp)	Istovremena primjena lijeka Harvoni s digoksinom može povećati koncentraciju digoksina. Potreban je oprez i preporučuje se nadzor terapijskih koncentracija digoksina kad se primjenjuje istovremeno s lijekom Harvoni.
<b>ANTIKOAGULANSI</b>		
Dabigatran eteksilat	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inhibicija P-gp)	Preporučuje se kliničko praćenje, u kojem se traže znakovi krvarenja i anemije, kada se dabigatran eteksilat primjenjuje istovremeno s lijekom Harvoni. Pomoću testova koagulacije mogu se prepoznati pacijenti s povećanim rizikom od krvarenja zbog povećane izloženosti dabigatranu.
<b>ANTIKONVULZIVI</b>		
Karbamazepin Fenitoin Fenobarbital Okskarbazepin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007  (Indukcija P-gp)	Očekuje se da će istovremena primjena lijeka Harvoni s karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom ili okskarbazepinom smanjiti koncentraciju ledipasvira i sofosbuvira, što može dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Harvoni. Harvoni se ne smije primjenjivati s karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom ili okskarbazepinom.
<b>ANTIMIKOBAKTERICI</b>		
Rifampicin (600 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (jedna doza od 90 mg) <sup>d</sup>	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> Rifampicin ↔ $C_{max}$ ↔ AUC ↔ $C_{min}$  <i>Opaženo:</i> Ledipasvir ↓ $C_{max}$ 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)  (Indukcija P-gp)	Harvoni se ne smije primjenjivati s rifampicinom, jakim induktorom P-gp (vidjeti dio 4.4).



Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a,b</sup>	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Rifampicin (600 mg jedanput na dan)/ sofosbuvir (400 mg jedna doza) <sup>d</sup>	<p>Interakcija nije ispitana.</p> <p><i>Očekuje se:</i></p> <p>Rifampicin  <math>\leftrightarrow C_{max}</math>  <math>\leftrightarrow AUC</math>  <math>\leftrightarrow C_{min}</math></p> <p><i>Opaženo:</i></p> <p>Sofosbuvir  <math>\downarrow C_{max}</math> 0,23 (0,19; 0,29)  <math>\downarrow AUC</math> 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 1,23 (1,14; 1,34)  <math>\leftrightarrow AUC</math> 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Indukcija P-gp)</p>	
Rifabutin Rifapentin	<p>Interakcija nije ispitana.</p> <p><i>Očekuje se:</i></p> <p><math>\downarrow</math> Sofosbuvir  <math>\leftrightarrow</math> GS-331007</p> <p>(Indukcija P-gp)</p>	Očekuje se da će istovremena primjena lijeka Harvoni s rifabutinom ili rifapentinom smanjiti koncentraciju ledipasvira i sofosbuvira i tako dovesti do smanjenog terapijskog učinka lijeka Harvoni. Ne preporučuje se njihova istovremena primjena.
<b>LJJEKOVI PROTIV HCV-a</b>		
Simeprevir (150 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (30 mg jedanput na dan)	<p>Simeprevir  <math>\uparrow C_{max}</math> 2,61 (2,39; 2,86)  <math>\uparrow AUC</math> 2,69 (2,44; 2,96)</p> <p>Ledipasvir  <math>\uparrow C_{max}</math> 1,81 (1,69; 2,94)  <math>\uparrow AUC</math> 1,92 (1,77; 2,07)</p>	Koncentracije ledipasvira, sofosbuvira i simeprevira povećane su kad se simeprevir primjenjuje istovremeno s lijekom Harvoni. Ne preporučuje se njihova istovremena primjena.
Simeprevir <sup>h</sup>	<p>Simeprevir  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 0,96 (0,71; 1,30)  <math>\leftrightarrow AUC</math> 0,94 (0,67; 1,33)</p> <p>Sofosbuvir  <math>\uparrow C_{max}</math> 1,91 (1,26; 2,90)  <math>\uparrow AUC</math> 3,16 (2,25; 4,44)</p> <p>GS-331007  <math>\downarrow C_{max}</math> 0,69 (0,52; 0,93)  <math>\leftrightarrow AUC</math> 1,09 (0,87; 1,37)</p>	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, $C_{max}$ , $C_{min}^{a,b}$	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
<b>HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE</b>		
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir dizoproksilfumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) <sup>c, d</sup>	<p>Efavirenz  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 0,87 (0,79; 0,97)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 0,90 (0,84; 0,96)  <math>\leftrightarrow C_{min}</math> 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtricitabin  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 1,08 (0,97; 1,21)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,05 (0,98; 1,11)  <math>\leftrightarrow C_{min}</math> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofovir  <math>\uparrow C_{max}</math> 1,79 (1,56; 2,04)  <math>\uparrow</math> AUC 1,98 (1,77; 2,23)  <math>\uparrow C_{min}</math> 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasvir  <math>\downarrow C_{max}</math> 0,66 (0,59; 0,75)  <math>\downarrow</math> AUC 0,66 (0,59; 0,75)  <math>\downarrow C_{min}</math> 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Sofosbuvir  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 1,03 (0,87; 1,23)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 0,86 (0,76; 0,96)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 0,90 (0,83; 0,97)  <math>\leftrightarrow C_{min}</math> 1,07 (1,02; 1,13)</p>	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili efavirenza/ emtricitabina/ tenofovir dizoproksilfumarata.
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir dizoproksilfumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) <sup>c, d</sup>	<p>Emtricitabin  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 1,02 (0,98; 1,06)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,05 (1,02; 1,08)  <math>\leftrightarrow C_{min}</math> 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirin  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 0,97 (0,88; 1,07)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,02 (0,94; 1,11)  <math>\leftrightarrow C_{min}</math> 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 1,32 (1,25; 1,39)  <math>\uparrow</math> AUC 1,40 (1,31; 1,50)  <math>\uparrow C_{min}</math> 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 1,01 (0,95; 1,07)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,08 (1,02; 1,15)  <math>\leftrightarrow C_{min}</math> 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 1,05 (0,93; 1,20)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 1,06 (1,01; 1,11)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,15 (1,11; 1,19)  <math>\leftrightarrow C_{min}</math> 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir dizoproksilfumarata.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a,b</sup>	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) <sup>c, d</sup>	<p>Abakavir  ↔ <math>C_{max}</math> 0,92 (0,87; 0,97)  ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudin  ↔ <math>C_{max}</math> 0,93 (0,87; 1,00)  ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98)  ↔ <math>C_{min}</math> 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir  ↔ <math>C_{max}</math> 1,10 (1,01; 1,19)  ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28)  ↔ <math>C_{min}</math> 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir  ↔ <math>C_{max}</math> 1,08 (0,85; 1,35)  ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007  ↔ <math>C_{max}</math> 1,00 (0,94; 1,07)  ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)  ↔ <math>C_{min}</math> 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili abakavira/ lamivudina.
<b>HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI PROTEAZE HIV-A</b>		
Atazanavir pojačan ritonaviro (300 mg/ 100 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) <sup>c, d</sup>	<p>Atazanavir  ↔ <math>C_{max}</math> 1,07 (1,00; 1,15)  ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42)  ↑ <math>C_{min}</math> 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir  ↑ <math>C_{max}</math> 1,98 (1,78; 2,20)  ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40)  ↑ <math>C_{min}</math> 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir  ↔ <math>C_{max}</math> 0,96 (0,88; 1,05)  ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007  ↔ <math>C_{max}</math> 1,13 (1,08; 1,19)  ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29)  ↔ <math>C_{min}</math> 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili atazanavira (pojačanog ritonaviro).</p> <p>Za kombinaciju tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir, molimo vidjeti niže.</p>

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a,b</sup>	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
<p>Atazanavir pojačan ritonaviro (300 mg/ 100 mg jedanput na dan) + emtricitabin/ tenofoviridizoproksilfumarat (200 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg jedanput na dan)<sup>c, d</sup></p> <p>Primjenjuju se istovremeno<sup>f</sup></p>	<p>Atazanavir  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 1,07 (0,99; 1,14)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,27 (1,18; 1,37)  <math>\uparrow C_{min}</math> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 0,86 (0,79; 0,93)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 0,97 (0,89; 1,05)  <math>\uparrow C_{min}</math> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabin  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 0,98 (0,94; 1,02)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,00 (0,97; 1,04)  <math>\leftrightarrow C_{min}</math> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir  <math>\uparrow C_{max}</math> 1,47 (1,37; 1,58)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,35 (1,29; 1,42)  <math>\uparrow C_{min}</math> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir  <math>\uparrow C_{max}</math> 1,68 (1,54; 1,84)  <math>\uparrow</math> AUC 1,96 (1,74; 2,21)  <math>\uparrow C_{min}</math> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 1,01 (0,88; 1,15)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 1,17 (1,12; 1,23)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,31 (1,25; 1,36)  <math>\uparrow C_{min}</math> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Kad se daje s tenofoviridizoproksilfumaratom koji se primjenjivao zajedno s atazanavirom/ritonaviro, Harvoni će povećati koncentraciju tenofovira.</p> <p>Sigurnost tenofoviridizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.</p> <p>Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (vidjeti dio 4.4).</p> <p>Koncentracije atazanavira također su povišene, uz rizik od povišenja razine bilirubina/žutice. Taj je rizik još i veći ako se, kao dio liječenja HCV-a, primjenjuje ribavirin.</p>
<p>Darunavir pojačan ritonaviro (800 mg/ 100 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan)<sup>d</sup></p>	<p>Darunavir  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 1,02 (0,88; 1,19)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 0,96 (0,84; 1,11)  <math>\leftrightarrow C_{min}</math> 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir  <math>\uparrow C_{max}</math> 1,45 (1,34; 1,56)  <math>\uparrow</math> AUC 1,39 (1,28; 1,49)  <math>\uparrow C_{min}</math> 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili darunavira (pojačanog ritonaviro).</p> <p>Za kombinaciju tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir, molimo vidjeti niže.</p>
<p>Darunavir pojačan ritonaviro (800 mg/ 100 mg jedanput na dan)/ sofosbuvir (400 mg jedanput na dan)</p>	<p>Darunavir  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 0,97 (0,94; 1,01)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 0,97 (0,94; 1,00)  <math>\leftrightarrow C_{min}</math> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir  <math>\uparrow C_{max}</math> 1,45 (1,10; 1,92)  <math>\uparrow</math> AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007  <math>\leftrightarrow C_{max}</math> 0,97 (0,90; 1,05)  <math>\leftrightarrow</math> AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	

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

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, $C_{max}$ , $C_{min}^{a,b}$	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
<b>HIV ANTIVIRUSNI LIJEKOVI: INHIBITORI INTEGRAZE</b>		
Raltegravir (400 mg dvaput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) <sup>d</sup>	Raltegravir ↓ $C_{max}$ 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ $C_{min}$ 1,15 (0,90; 1,46)  Ledipasvir ↔ $C_{max}$ 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ $C_{min}$ 0,89 (0,81; 0,98)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili raltegravira.
Raltegravir (400 mg dvaput na dan)/ sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) <sup>d</sup>	Raltegravir ↓ $C_{max}$ 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ $C_{min}$ 0,95 (0,81; 1,12)  Sofosbuvir ↔ $C_{max}$ 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)  GS-331007 ↔ $C_{max}$ 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovir dizoproksilfumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg jedanput na dan)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) <sup>c</sup>	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir  <i>Opaženo:</i> Elvitegravir ↔ $C_{max}$ 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ $C_{min}$ 1,36 (1,23; 1,49)  Kobicistat ↔ $C_{max}$ 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ $C_{min}$ 4,25 (3,47; 5,22)  Ledipasvir ↑ $C_{max}$ 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ $C_{min}$ 1,91 (1,76; 2,08)  Sofosbuvir ↑ $C_{max}$ 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)  GS-331007 ↑ $C_{max}$ 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ $C_{min}$ 1,53 (1,47; 1,59)	Kad se daje s elvitegravinom/kobicistatom/emtricitabinom/tenofovir dizoproksilfumaratom, očekuje se da će Harvoni povećati koncentraciju tenofovira.  Sigurnost tenofovir dizoproksilfumarata kad se primjenjuje uz Harvoni i farmakokinetički pojačivač (npr. ritonavir ili kobicistat) nije ustanovljena.  Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom uz često praćenje funkcije bubrega, ako nisu dostupne druge alternative (vidjeti dio 4.4).
Dolutegravir	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Nije potrebna prilagodba doze.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a,b</sup>	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
<b>BILJNI PRIPRAVCI</b>		
Gospina trava	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007  (Indukcija P-gp)	Istovremena primjena lijeka Harvoni s gospinom travom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<b>INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE</b>		
Rosuvastatin <sup>e</sup>	↑ Rosuvastatin  (Inhibicija prijenosnika lijekova OATP i BCRP)	Istodobna primjena lijeka Harvoni s rosuvastatinom može značajno povećati koncentraciju rosuvastatina (AUC povećana nekoliko puta), što je povezano s povećanim rizikom od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Istovremena primjena lijeka Harvoni s rosuvastatinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Pravastatin <sup>e</sup>	↑ Pravastatin	Istodobna primjena lijeka Harvoni s pravastatinom može značajno povećati koncentraciju pravastatina, što je povezano s povećanim rizikom od miopatije. U ovih se pacijenata preporučuje klinička i biokemijska kontrola i može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4).
Drugi statini	<i>Očekuje se:</i> ↑ statina	Ne mogu se isključiti interakcije s drugim inhibitorima reduktaze HMG-CoA. Kad se primjenjuju istovremeno s lijekom Harvoni, potrebno je razmotriti sniženu dozu statina i provoditi pažljivo praćenje zbog nuspojava statina (vidjeti dio 4.4).
<b>OPIOIDNI ANALGETICI</b>		
Metadon	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Ledipasvir	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili metadona.
Metadon (terapija održavanja metadonom [30 do 130 mg na dan])/ sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) <sup>d</sup>	R-metadon ↔ $C_{max}$ 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ $C_{min}$ 0,94 (0,77; 1,14)  S-metadon ↔ $C_{max}$ 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ $C_{min}$ 0,95 (0,74; 1,22)  Sofosbuvir ↓ $C_{max}$ 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ $C_{max}$ 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
Ciklosporin <sup>g</sup>	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili ciklosporina.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na razinu lijekova. Srednja vrijednost omjera (90 % interval pouzdanosti) za AUC, $C_{max}$ , $C_{min}^{a,b}$	Preporuka za istovremenu primjenu s lijekom Harvoni
Ciklosporin (jedna doza od 600 mg)/ sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) <sup>h</sup>	Ciklosporin ↔ $C_{max}$ 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)  Sofosbuvir ↑ $C_{max}$ 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ $C_{max}$ 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	
Takrolimus	Interakcija nije ispitana. <i>Očekuje se:</i> ↔ Ledipasvir	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Harvoni ili takrolimusa.
Takrolimus (jedna doza od 5 mg)/ sofosbuvir (jedna doza od 400 mg) <sup>h</sup>	Takrolimus ↓ $C_{max}$ 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)  Sofosbuvir ↓ $C_{max}$ 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ $C_{max}$ 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
<b>ORALNI KONTRACEPTIVI</b>		
Norgestimat/etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg jedanput na dan) <sup>d</sup>	Norelgestromin ↔ $C_{max}$ 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ $C_{min}$ 1,09 (0,91; 1,31)  Norgestrel ↔ $C_{max}$ 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ $C_{min}$ 1,00 (0,81; 1,23)  Etinilestradiol ↑ $C_{max}$ 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ $C_{min}$ 0,98 (0,79; 1,22)	Nije potrebna prilagodba doze oralnih kontraceptiva.
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg jedanput na dan) <sup>d</sup>	Norelgestromin ↔ $C_{max}$ 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ $C_{min}$ 1,07 (0,89; 1,28)  Norgestrel ↔ $C_{max}$ 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ $C_{min}$ 1,23 (1,00; 1,51)  Etinilestradiol ↔ $C_{max}$ 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ $C_{min}$ 0,99 (0,80; 1,23)	



- a. Srednja vrijednost omjera (90 % CI) farmakokinetike lijekova istovremeno primijenjenih s jednim ispitivanim lijekom ili u kombinaciji s oba ispitivana lijeka. Bez učinka = 1,00.
- b. Sva ispitivanja interakcija provedena su u zdravih dobrovoljaca.
- c. Primijenjen kao Harvoni.
- d. Raspon u kojem nema farmakokinetičkih interakcija je od 70 % do 143 %.
- e. Ovo su lijekovi iz iste klase za koje se mogu predvidjeti slične interakcije.
- f. Primjena atazanavira/ritonavira + emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarata ili darunavira/ritonavira + emtricitabin/tenofoviridizoproksilfumarata i lijeka Harvoni u vremenskom razmaku (od 12 sati) dala je slične rezultate.
- g. Ispitivanje je provedeno u prisutnosti druga dva antivirusna lijeka s izravnim djelovanjem.
- h. Granica bioekvivalencija/ekvivalencije od 80 % do 125 %.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Kad se Harvoni primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, potreban je krajnji oprez kako bi se izbjegla trudnoća u pacijentica i partnerica muških pacijenata. Značajni teratogeni i/ili embriocidni učinci pokazani su u svih životinjskih vrsta izloženih ribavirinu. Žene reproduktivne dobi ili njihovi partneri moraju koristiti učinkoviti oblik kontracepcije tijekom liječenja i u razdoblju nakon završetka liječenja kako je preporučeno u Sažetku opisa svojstava lijeka za ribavirin. Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin zbog dodatnih informacija.

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ledipasvira, sofosbuvira ili lijeka Harvoni u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća).

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan štetan učinak na reprodukciju. Nisu opaženi značajni učinci ledipasvira ili sofosbuvira na fetalni razvoj u štakora i kunića. Međutim, nije bilo moguće u potpunosti procijeniti granice izloženosti sofosbuviru koje se postižu kod štakora u odnosu na izloženost u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Harvoni tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ledipasvir ili sofosbuvir i njihovi metaboliti u majčino mlijeko.

Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se ledipasvir i metaboliti sofosbuvira izlučuju u mlijeku (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Stoga se Harvoni ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja.

##### Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju lijeka Harvoni na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke ledipasvira ili sofosbuvira na plodnost.

Ako se ribavirin primjenjuje istovremeno s lijekom Harvoni, vrijede kontraindikacije za primjenu ribavirina tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti također Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Harvoni (primijenjen sam ili u kombinaciji s ribavirinom) ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, pacijente treba upozoriti da je umor bio češći u pacijenata liječenih ledipasvirom/sofosbuvvirom nego placebom.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Procjena sigurnosti ledipasvira/sofosbuvira temelji se na objedinjenim podacima iz tri klinička ispitivanja faze 3 u koja je bilo uključeno 215, 539 odnosno 326 pacijenata koji su primali

ledipasvir/sofosbuvir tijekom 8, 12 odnosno 24 tjedna; te 216, 328 odnosno 328 pacijenata koji su primali kombiniranu terapiju ledipasvirom/sofosbuvikom + ribavirin tijekom 8, 12 odnosno 24 tjedna. U ta ispitivanja nisu bile uključene kontrolne skupine koje nisu primale ledipasvir/sofosbuvir. Dodatni podaci uključuju dvostruko slijepu usporedbu sigurnosti ledipasvira/sofosbuvira (12 tjedana) i placeba u 155 pacijenata s cirozom.

Udio pacijenata u kojih je liječenje trajno prekinuto zbog nuspojava iznosio je 0 %, < 1 % odnosno 1 % kod pacijenata koji su primali ledipasvir/sofosbuvir tijekom 8, 12 odnosno 24 tjedna; te < 1 %, 0 %, odnosno 2 % kod pacijenata koji su primali kombiniranu terapiju ledipasvirom/sofosbuvikom + ribavirin tijekom 8, 12 odnosno 24 tjedna.

U kliničkim su ispitivanjima, umor i glavobolja bili su češći u pacijenata liječenih ledipasvirom/sofosbuvikom nego placebom. Kad se ledipasvir/sofosbuvir ispitivao s ribavirinom, najčešće nuspojave kombinirane terapije ledipasvira/sofosbuvira + ribavirin bile su sukladne poznatom sigurnosnom profilu kod liječenja ribavirinom, bez povećanja učestalosti ili težine očekivanih nuspojava.

Sljedeće nuspojave utvrđene su za Harvoni (tablica 4). Nuspojave su navedene niže prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) ili vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tablica 4: Nuspojave utvrđene uz Harvoni**

Učestalost	Harvoni
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Vrlo često	glavobolja
<i>Opći poremećaji</i>	
Vrlo često	umor

#### Pedijatrijska populacija

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

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

## **4.9 Predoziranje**

Najviše zabilježene doze bile su 120 mg ledipasvira dvaput na dan tijekom 10 dana i jedna doza sofosbuvira od 1200 mg. U tim ispitivanjima sa zdravim dobrovoljcima nije bilo nepovoljnih učinaka opaženih pri ovim razinama doze, a nuspojave su imale sličnu učestalost i težinu kao i one zabilježene u skupinama koje su primale placebo. Učinci viših doza nisu poznati.

Nije dostupan specifični antidot za predoziranje lijekom Harvoni. U slučaju predoziranja, pacijent se mora nadzirati zbog znakova toksičnosti. Liječenje predoziranja lijekom Harvoni sastoji se od općih potpornih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova kao i promatranje kliničkog stanja pacijenta. Hemodijaliza najvjerojatnije neće dovesti do značajnog uklanjanja ledipasvira, jer je ledipasvir u visokom postotku vezan za proteine plazme. Hemodijalizom se može učinkovito odstraniti glavni cirkulirajući metabolit sofosbuvira, GS-331007, uz omjer ekstrakcije od 53 %.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijek s izravnim djelovanjem; ATK oznaka: nije još dodijeljena

#### Mehanizam djelovanja

Ledipasvir je inhibitor HCV-a usmjeren na protein HCV NS5A, koji je neophodan kako za replikaciju RNK, tako i za sklapanje viriona HCV-a. Biokemijska potvrda inhibicije NS5A ledipasvirom trenutno nije moguća, jer NS5A nema enzimsku funkciju. *In vitro* ispitivanja selekcije rezistencije i ukrižene rezistencije pokazuju da je ledipasvir po načinu djelovanja usmjeren na NS5A.

Sofosbuvir je pan-genotipski inhibitor HCV NS5B RNK-ovisne RNK polimeraze, koja je neophodna za umnažanje virusa. Sofosbuvir je nukleotidni predlijek iz kojeg unutarstaničnim metabolizmom nastaje farmakološki djelatan uridinu analogni trifosfat (GS-461203), koji se može ugraditi u RNK HCV-a pomoću NS5B polimeraze i djelovati kao terminator lanca. GS-461203 (djelatni metabolit sofosbuvira) nije inhibitor ni ljudskih DNK- i RNK-polimeraza niti je inhibitor mitohondrijske RNK-polimeraze.

#### Antivirusno djelovanje

Vrijednosti  $EC_{50}$  ledipasvira i sofosbuvira protiv replikona pune duljine ili kimeričkih replikona koji kodiraju sekvence NS5A i NS5B iz kliničkih izolata navedene su u tablici 5. Prisutnost 40 % ljudskog seruma nije imala učinka na anti-HCV djelovanje sofosbuvira, ali je smanjila anti-HCV djelovanje ledipasvira 12 puta protiv replikona genotipa 1a HCV-a.

**Tablica 5: Djelovanje ledipasvira i sofosbuvira protiv kimeričkih replikona**

Genotip replikona	Djelovanje ledipasvira ( $EC_{50}$ , nM)		Djelovanje sofosbuvira ( $EC_{50}$ , nM)	
	Stabilni replikoni	NS5A prolazni replikoni Medijan (raspon) <sup>a</sup>	Stabilni replikoni	NS5B prolazni replikoni Medijan (raspon) <sup>a</sup>
Genotip 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotip 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotip 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotip 2b	16-530 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotip 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotip 4a	0,39	-	40	-
Genotip 4d	0,60	-	-	-
Genotip 5a	0,15 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotip 6a	1,1 <sup>b</sup>	-	14 <sup>b</sup>	-
Genotip 6e	264 <sup>b</sup>	-	-	-

a. Prolazni replikoni koji nose NS5A ili NS5B iz izolata pacijenata.

b. Za ispitivanje ledipasvira bili su uporabljeni kimerički replikoni koji nose NS5A gene iz genotipova 2b, 5a, 6a i 6e, dok su za ispitivanje sofosbuvira bili uporabljeni kimerički replikoni koji nose NS5B gene iz genotipova 2b, 5a ili 6a.

#### Rezistencija

##### *U staničnoj kulturi*

Replikoni HCV-a sa smanjenom osjetljivošću na ledipasvir odabrani su u staničnoj kulturi za genotip 1a i 1b. Smanjena osjetljivost na ledipasvir bila je povezana s primarnom NS5A supstitucijom Y93H u oba genotipa i 1a i 1b. Uz to, izazvana je Q30E supstitucija u replikonima genotipa 1a. Ciljana mutageneza NS5A RAV-ova pokazala je da su supstitucije koje nose promjenu osjetljivosti  $> 100$  i  $\leq 1000$  puta na ledipasvir Q30H/R, L31I/M/V, P32L i Y93T u genotipu 1a te P58D i Y93S u genotipu 1b; a supstitucije koje nose promjenu  $> 1000$  puta su M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S u genotipu 1a i A92K i Y93H u genotipu 1b.

Replikoni HCV-a sa smanjenom osjetljivošću na sofosbuvir odabrani su u staničnoj kulturi za više genotipova uključujući 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a i 6a. Smanjena osjetljivost na sofosbuvir bila je povezana s primarnom S282T supstitucijom u NS5B u svim ispitanim genotipovima replikona. Ciljana mutageneza u vidu supstitucije S282T u replikonima 8 genotipova dovela je do 2 do 18 puta smanjene

osjetljivosti na sofosbuvir i smanjila je kapacitet umnažanja virusa za 89 % do 99 % u usporedbi s odgovarajućim divljim tipom.

#### *U kliničkim ispitivanjima*

U analizi objedinjenih podataka pacijenata koji su primali ledipasvir/sofosbuvir u ispitivanjima faze 3, 37 pacijenata (29 s genotipom 1a i 8 s genotipom 1b) zadovoljilo je mjerila za analizu rezistencije zbog virološkog neuspjeha ili ranog prekida primjene lijeka tijekom ispitivanja i imalo je HCV RNK > 1000 IU/ml. Podaci detaljnog sekvenciranja za NS5A i NS5B (granična vrijednost testa od 1 %) nakon početka ispitivanja bili su dostupni za 37/37 odnosno 36/37 pacijenata.

Varijante NS5A povezane s rezistencijom (engl. *resistance-associated variants*, RAV) opažene su u izolatima nakon početka ispitivanja kod 29/37 pacijenata (22/29 s genotipom 1a i 7/8 s genotipom 1b) koji nisu postigli održani virološki odgovor (SVR). Od 29 pacijenata s genotipom 1a koji su zadovoljili mjerila za provjeru rezistencije, 22/29 (76 %) pacijenata nosilo je jednu ili više NS5A RAV na položajima K24, M28, Q30, L31, S38 i Y93 u vrijeme virološkog neuspjeha, dok se u preostalih 7/29 pacijenata nije otkrila niti jedna NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha. Najčešće varijante bile su Q30R, Y93H i L31M. Od 8 pacijenata s genotipom 1b koji su zadovoljili mjerila za provjeru rezistencije, 7/8 (88 %) nosilo je jednu ili više NS5A RAV na položajima L31 i Y93 u vrijeme virološkog neuspjeha, dok 1/8 pacijenata nije imao NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha. Najčešća varijanta bila je Y93H. Od 8 pacijenata koji nisu imali NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha, 7 pacijenata primalo je liječenje tijekom 8 tjedana (n = 3 ledipasvirom/sofosbuvikom; n = 4 ledipasvirom/sofosbuvikom + ribavirinom), a 1 je pacijent primao ledipasvir/sofosbuvir tijekom 12 tjedana. U fenotipskim analizama, izolati nakon početka ispitivanja kod pacijenata koji su nosili NS5A RAV u vrijeme virološkog neuspjeha pokazali su 20 do najmanje 243 puta (najviša ispitana doza) smanjenu osjetljivost na ledipasvir. Ciljana mutageneza u vidu supstitucije Y93H u oba genotipa 1a i 1b, kao i Q30R i L31M supstitucija u genotipu 1a, dovela je do jako smanjene osjetljivosti na ledipasvir (promjena u EC<sub>50</sub> u rasponu od 544 do 1677 puta).

Supstitucija S282T povezana s rezistencijom na sofosbuvir u NS5B nije bila otkrivena ni u jednom izolatu kod virološkog neuspjeha u ispitivanjima faze 3. Međutim, bila je otkrivena supstitucija NS5B S282T u kombinaciji s NS5A supstitucijama L31M, Y93H i Q30L u jednog pacijenta u vrijeme virološkog neuspjeha nakon 8 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom u jednom ispitivanju faze 2 (LONESTAR). Taj je pacijent poslije bio liječen ledipasvirom/sofosbuvikom + ribavirinom tijekom 24 tjedna i postigao je SVR nakon ponovnog liječenja.

#### Utjecaj početnih varijanti HCV-a povezanih s rezistencijom na ishod liječenja

Provedene su analize da se istraži povezanost između početnih NS5A RAV koje su postojale od ranije i ishoda liječenja. U analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3, 16 % pacijenata imalo je početne NS5A RAV utvrđene populacijskim ili detaljnim sekvencioniranjem bez obzira na podtip. Početni NS5A RAV bili su više zastupljeni u pacijenata koji su u ispitivanjima faze 3 imali relaps (vidjeti dio „Klinička djelotvornost i sigurnost“).

Nakon 12 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom (bez ribavirina) prethodno liječenih pacijenata (skupina 1 u ispitivanju ION-2), 4/4 pacijenta s početnim NS5A RAV-ovima koji nose promjenu u osjetljivostina ledipasvir  $\leq 100$  puta postiglo je SVR. U istoj terapijskoj skupini, pacijenti s početnim NS5A RAV-ovima koji su nosili promjenu > 100 puta, relaps je nastupio u 4/13 (31 %) u usporedbi s 3/95 (3 %) u onih bez ikakvih početnih RAV ili RAV koji nose promjenu  $\leq 100$  puta.

Skupinu NS5A RAV-ova koji su nosili povećanje > 100 puta i koji su bili opaženi u pacijenata činile su sljedeće supstitucije u genotipu 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) ili u genotipu 1b (Y93H). Udio takvih početnih NS5A RAV-ova koji se vidio pomoću detaljnog sekvencioniranja kretao se od vrlo malog (granična vrijednost testa = 1 %) do velikog (veći dio populacije plazme).

Supstitucija S282T povezana s rezistencijom na sofosbuvir nije bila otkrivena populacijskim ili detaljnim sekvencioniranjem u početnoj NS5B sekvenci ni u jednog pacijenta u ispitivanjima faze 3,

SVR je postignut u sva 24 pacijenta (n = 20 s L159F+C316N; n = 1 s L159F; i n = 3 s N142T) koji su na početku imali varijante povezane s rezistencijom na NS5B nukleozidne inhibitore.

#### Ukrižena rezistencija

Ledipasvir je bio potpuno djelatan protiv supstitucije S282T u NS5B povezane s rezistencijom na sofosbuvir, dok su sve supstitucije u NS5A povezane s rezistencijom na ledipasvir bile potpuno osjetljive na sofosbuvir. I sofosbuvir i ledipasvir su bili potpuno djelatni protiv supstitucija povezanih s rezistencijom na druge antivirusne lijekove izravnog djelovanja i različitim mehanizmom djelovanja, kao što su NS5B nenukleozidni inhibitori i NS3 inhibitori proteaze. Supstitucije NS5A koje nose rezistenciju na ledipasvir mogu smanjiti antivirusno djelovanje drugih inhibitora NS5A.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Harvoni (ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) bila je procijenjena u tri otvorena ispitivanja faze 3 s podacima dostupnima za ukupno 1950 pacijenata s CHC-om uzrokovanim genotipom 1. Tri ispitivanja faze 3 uključivala su jedno ispitivanje provedeno u pacijenata bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni (ION-3); jedno ispitivanje u pacijenata s cirozom i bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni (ION-1); i jedno ispitivanje u pacijenata s cirozom i bez ciroze u kojih je prethodna terapija režimom na temelju interferona bila neuspješna, uključujući režime koji su sadržavali inhibitor proteaze HCV-a (ION-2). Pacijenti u tim ispitivanjima imali su kompenziranu bolest jetre. Sva tri ispitivanja faze 3 procjenjivala su djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira s ribavirinom ili bez njega.

Trajanje liječenja bilo je fiksno u svakom ispitivanju. Vrijednosti HCV RNK u serumu tijekom kliničkih ispitivanja bile su mjerene pomoću testa COBAS TaqMan HCV (verzija 2.0), koji se koristi sa sustavom High Pure System. Ovaj je test imao donju granicu kvantifikacije (LLOQ) od 25 IU/ml. SVR bio je primarni ishod prema kojem se određivala stopa izlječenja HCV-a, koje se definiralo kao HCV RNK manji od LLOQ 12 tjedana nakon završetka liječenja.

#### *Odrasli bez ciroze koji prethodno nisu bili liječeni – ION-3 (ispitivanje 0108) - genotip 1*

U ispitivanju ION-3 procjenjivalo se 8 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom ili bez njega te 12 tjedana liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom pacijenata s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, bez ciroze, koji prethodno nisu bili liječeni. Pacijenti su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od tri terapijske skupine i stratificirani prema genotipu HCV-a (1a naspram 1b).

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

Raspodjela pacijenata	LDV/SOF 8 tjedana (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 tjedana (n = 216)	LDV/SOF 12 tjedana (n = 216)	UKUPNO (n = 647)
Dob (godine): medijan (raspon)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Muški spol	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Rasa: Crnci/ Afroamerikanci	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Bijelci	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotip 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) <sup>a</sup>
IL28CC genotip	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Metavir-rezultat određen FibroTestom<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)
Ne može se protumačiti	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. U jednog pacijenta u terapijskoj skupini liječenoj 8 tjedana LDV/SOF-om nije bila potvrđena podvrsta genotipa 1.

b. Rezultati FibroTesta koji nisu nedostajali bili su mapirani na Metavir-rezultate prema sljedećem: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tablica 7: Stope odgovora u ispitivanju ION-3**

	<b>LDV/SOF 8 tjedana (n = 215)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 tjedana (n = 216)</b>	<b>LDV/SOF 12 tjedana (n = 216)</b>
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Ishod u pacijenata bez SVR</i>			
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/215	0/216	0/216
Relaps <sup>a</sup>	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Ostalo <sup>b</sup>	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
<i>Genotip</i>			
Genotip 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	95 % (163/172)
Genotip 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

a. Nazivnik za relaps je broj pacijenata s HCV RNK < LLOQ na njihovom posljednjem pregledu za vrijeme trajanja terapije.  
b. Ostalo uključuje pacijente koji nisu postigli SVR i nisu zadovoljili kriterije virološkog neuspjeha (npr. izgubljeni iz praćenja).

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

**Tablica 8: Stope relapsa prema početnim značajkama u ispitivanju ION-3, populacija s virološkim neuspjehom\***

	<b>LDV/SOF 8 tjedana (n = 213)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 tjedana (n = 210)</b>	<b>LDV/SOF 12 tjedana (n = 211)</b>
<i>Spol</i>			
muški	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
ženski	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>IL28 genotip</i>			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
ne-CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
<i>Početni HCV RNK<sup>a</sup></i>			
HCV RNK < 6 milijuna IU/ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV RNK > 6 milijuna IU/ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

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

a. Vrijednosti HCV RNK bile su utvrđene pomoću testa Roche TaqMan; HCV RNK pacijenta može se razlikovati od posjeta do posjeta.

*Odrasli s cirozom ili bez nje koji prethodno nisu bili liječeni – ION-1 (ispitivanje 0102) - genotip 1*  
Ispitivanje ION-1 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje kojim se procijenilo 12 i 24 tjedna liječenja ledipasvirom/sofosbuvvirom s ribavirinom ili bez njega u 865 pacijenata s CHC-om uzrokovanim genotipom 1, uključujući one s cirozom (randomizirani u omjeru 1:1:1:1), koji prethodno nisu bili liječeni. Randomizacija je bila stratificirana prema prisutnosti ili odsutnosti ciroze i genotipu HCV-a (1a naspram 1b).

**Tablica 9: Demografske i početne značajke u ispitivanju ION-1**

Raspodjela pacijenata	LDV/SOF 12 tjedana (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 tjedana (n = 217)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 tjedna (n = 217)	UKUPNO (n = 865)
Dob (godine): medijan (raspon)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Muški spol	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Rasa: Crnci/ Afroamerikanci	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Bijelci	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotip 1a <sup>a</sup>	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
IL28CC genotip	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Metavir rezultat određen FibroTestom<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)
Ne može se protumačiti	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. U dva pacijenta u terapijskoj skupini liječenoj 12 tjedana LDV/SOF-om, jednog pacijenta u skupini liječenoj 12 tjedana LDV/SOF + RBV-om, dva pacijenta u terapijskoj skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF-om i dva pacijenta u terapijskoj skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF+RBV-om nije bila potvrđena podvrsta genotipa 1.

b. Rezultati FibroTesta koji nisu nedostajali bili su mapirani na Metavir-rezultate prema sljedećem: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tablica 10: Stope odgovora u ispitivanju ION-1**

	LDV/SOF 12 tjedana (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 tjedana (n = 217)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 tjedna (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Ishod u pacijenata bez SVR</i>				
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/213 <sup>a</sup>	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Relaps <sup>b</sup>	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Ostalo <sup>c</sup>	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>Stope SVR-a u odabranim podskupinama</i>				
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotip 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Ciroza<sup>d</sup></i>				
Ne	98 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Da	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

a. Jedan je pacijent bio isključen iz terapijske skupine liječene 12 tjedana LDV/SOF-om i jedan je pacijent bio isključen iz terapijske skupine liječene 24 tjedna LDV/SOF+RBV jer su imali CHC uzrokovan genotipom 4.

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

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

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

#### *Prethodno liječeni odrasli s cirozom ili bez nje – ION-2 (ispitivanje 0109) - genotip 1*

ION-2 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje kojim se procijenilo 12 i 24 tjedna liječenja ledipasvirom/sofosbuvikom s ribavirinom ili bez njega u pacijenata (randomiziranih u omjeru 1:1:1:1) s cirozom ili bez nje zaraženih genotipom 1 HCV-a u kojih je prethodna terapija režimom na temelju interferona bila neuspješna, uključujući režime koji su sadržavali inhibitor proteaze HCV-a. Randomizacija je bila stratificirana prema prisutnosti ili odsutnosti ciroze, genotipu HCV-a (1a naspram 1b) i odgovoru na prethodnu terapiju HCV-a (relaps/proboj naspram bez odgovora).

**Tablica 11: Demografske i početne značajke u ispitivanju ION-2**

Raspodjela pacijenata	LDV/SOF 12 tjedana (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 tjedana (n = 111)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 tjedna (n = 111)	UKUPNO (n = 440)
Dob (godine): medijan (raspon)	56 (24-67)	57(27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Muški spol	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Rasa: Crnci/ Afroamerikanci	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Bijelci	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotip 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Prethodna terapija HCV-a</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) <sup>a</sup>
Inhibitor proteaze HCV-a + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) <sup>a</sup>
IL28CC genotip	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Metavir rezultat određen FibroTestom<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)
Ne može se protumačiti	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a. Prethodno liječenje režimom na temelju nepegiliranog interferona bilo je neuspješno u jednog pacijenta u terapijskoj skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF-om i jednog pacijenta u skupini liječenoj 24 tjedna LDV/SOF+RBV-om.

b. Rezultati FibroTesta koji nisu nedostajali bili su mapirani na Metavir-rezultate prema sljedećem: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tablica 12: Stope odgovora u ispitivanju ION-2**

	LDV/SOF 12 tjedana (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 tjedana (n = 111)	LDV/SOF 24 tjedna (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 tjedna (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Ishod u pacijenata bez SVR</i>				
Virološki neuspjeh uz liječenje	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Relaps <sup>a</sup>	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Ostalo <sup>b</sup>	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
<i>Stope SVR-a u odabranim podskupinama</i>				
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotip 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Ciroza</i>				
Ne	95 % (83/87)	100 % (88/88) <sup>c</sup>	99 % (85/86) <sup>c</sup>	99 % (88/89)
Da <sup>d</sup>	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Prethodna terapija HCV-a</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
Inhibitor proteaze HCV-a + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

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

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

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

d. Metavir-rezultat = 4 ili rezultat po Ishaku  $\geq 5$  na biopsiji jetre ili rezultat FibroTesta > 0,75 i (APRI) > 2.

Tablica 13 prikazuje stope relapsa kod 12-tjednih režima (s ribavirinom ili bez njega) za odabrane podskupine (vidjeti također prethodni dio „Utjecaj početnih varijanti HCV-a povezanih s rezistencijom na ishod liječenja“). Pacijenti bez ciroze imali su relaps samo u prisutnosti početnih NS5A RAV i tijekom terapije ledipasvirom/sofosbuvikom bez ribavirina. Pacijenti s cirozom imali su relaps uz oba režima te i u prisutnosti i odsutnosti početnih NS5A RAV.



**Tablica 13: Stope relapsa u odabranim podskupinama u ispitivanju ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 tjedana (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 tjedana (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 tjedna (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 tjedna (n = 111)</b>
Broj pacijenata s odgovorom na kraju liječenja	108	111	109	110
<i>Ciroza</i>				
Ne	5 % (4/86) <sup>a</sup>	0 % (0/88) <sup>b</sup>	0 % (0/86) <sup>b</sup>	0 % (0/88)
Da	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Prisutnost početnih supstitucija u NS5A povezanih s rezistencijom<sup>c</sup></i>				
Ne	3 % (3/91) <sup>d</sup>	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) <sup>f</sup>
Da	24 % (4/17) <sup>e</sup>	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

a. Ova 4 pacijenta bez ciroze s relapsom imala su početne polimorfizme NS5A povezane s rezistencijom.

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

c. Analiza (detaljnim sekvencioniranjem) je uključila polimorfizme NS5A povezane s rezistencijom koji su nosili > 2,5 puta veću promjenu u EC<sub>50</sub> (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T i Y93C/F/H/N/S za infekciju HCV-om genotipa 1a i L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K i Y93C/H/N/S za infekciju HCV-om genotipa 1b).

d. 3/3 pacijenta imalo je cirozu.

e. 0/4 pacijenta imalo je cirozu.

f. Za jednog pacijenta u kojeg je virusno opterećenje postiglo < LLOQ na kraju liječenja nedostajali su početni podaci za NS5A i on je bio isključen iz analize.

#### *Odrasli istovremeno zaraženi HCV/HIV-om – ERADICATE*

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

#### *Pacijenti koji čekaju transplantaciju jetre i poslije transplantacije jetre - SOLAR-1 (vidjeti također dio 4.4)*

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

Preliminarni podaci iz ispitivanja SOLAR-1 uključuju privremene (interim) podatke o SVR-u u ukupno 302 pacijenta s genotipom 1 iz svih terapijskih skupina uključujući ograničene podatke o SVR-u u 4 pacijenta s fibrozirajućim kolestatskim hepatitisom. Stopa SVR4 od približno 90 % postigla se ledipasvirom/sofosbuvikom + ribavirinom u pacijenata s dekompenziranom cirozom (CPT B ili C) u oba ispitivana trajanja liječenja (12 ili 24 tjedna). U pacijenata poslije transplantacije jetre bez dekompenzirane bolesti jetre, stope SVR4 bile su > 95 %. Od 4 pacijenta s fibrozirajućim kolestatskim hepatitisom, sva 4 su postigli SVR4.

#### *Klinička djelotvornost i sigurnost kod genotipa 3 (vidjeti također dio 4.4)*

U otvorenom ispitivanju faze 2, bile su procijenjene sigurnost i djelotvornost ledipasvira/sofosbuvira s ribavirinom ili bez njega u 51 pacijenta s infekcijom HCV-om genotipa 3 s cirozom ili bez nje, koji prethodno nisu bili liječeni. Pacijenti su bili liječeni ledipasvirom/sofosbuvikom (n = 25) ili ledipasvirom/sofosbuvikom + ribavirinom (n = 26) tijekom 12 tjedana. Stope SVR12 bile su 64 % (16/25) u terapijskoj skupini koja je primala ledipasvir/sofosbuvir i 100 % (26/26) u terapijskoj skupini koja je primala ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin.

#### *Klinička djelotvornost i sigurnost kod genotipa 4 (vidjeti također dio 4.4)*

Dva pacijenta s infekcijom HCV-om genotipa 4d bila su uključena u ispitivanje ION-1. Jedan pacijent primao je ledipasvir/sofosbuvir 12 tjedana; drugi je pacijent primao ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin

24 tjedna. Oba su postigla SVR12. U jednom ispitivanju faze 2 u kojem se procjenjivao ledipasvir/sofosbuvir tijekom 12 tjedana, bio je liječen 21 pacijent s genotipom 4. Podaci iz 12. tjedna nakon liječenja dostupni su za 5 pacijenata: svih 5 postiglo je SVR12. Ledipasvir i sofosbuvir pokazali su *in vitro* antivirusno djelovanje na virusne replikone genotipa 4 (vidjeti gore „Antivirusno djelovanje“).

#### *Klinička djelotvornost i sigurnost kod drugih genotipova*

Trenutno nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti ledipasvira/sofosbuvira u pacijenata zaraženih HCV-om genotipa 2, 5 ili 6.

#### *Pedijatrijska populacija*

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene ledipasvira/sofosbuvira u pacijenata zaraženih HCV-om, medijan vršnih koncentracija ledipasvira u plazmi bio je opažen 4,0 sata nakon uzimanja doze. Sofosbuvir se brzo apsorbirao i medijan vršne koncentracije u plazmi opažen je ~ 1 sat nakon uzimanja doze. Medijan vršne koncentracije GS-331007 u plazmi bio je opažen 4 sata nakon uzimanja doze.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike u pacijenata zaraženih HCV-om, geometrijska srednja vrijednost  $AUC_{0-24}$  u stanju dinamičke ravnoteže za ledipasvir ( $n = 2113$ ), sofosbuvir ( $n = 1542$ ) i GS-331007 ( $n = 2113$ ) iznosila je 7290, 1320 odnosno 12 000 ng•h/ml.  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže za ledipasvir, sofosbuvir i GS-331007 iznosila je 323, 618 odnosno 707 ng/ml.  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  sofosbuvira i GS-331007 bile su slične u zdravih odraslih ispitanika i pacijenata s HCV-infekcijom. U odnosu na one u zdravih ispitanika ( $n = 191$ ),  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  ledipasvira u pacijenata zaraženih HCV-om iznosile su 24 % manje odnosno 32 % manje.  $AUC$  ledipasvira proporcionalna je dozi u rasponu doza od 3 do 100 mg.  $AUC$  sofosbuvira i GS-331007 bili su gotovo proporcionalni dozi u rasponu doza od 200 mg do 400 mg.

### *Utjecaj hrane*

U odnosu na stanje natašte, primjena jedne doze ledipasvira/sofosbuvira s umjereno masnim ili visoko-masnim obrokom povećala je  $AUC_{0-inf}$  sofosbuvira za približno 2 puta, ali nije značajno utjecala na  $C_{max}$  sofosbuvira. Izloženost GS-331007 i ledipasviru nije bila promijenjena u prisutnosti ni jedne ni druge vrste obroka. Harvoni se može primjenjivati bez obzira na hranu.

### Distribucija

Ledipasvir je > 99,8 % vezan za proteine ljudske plazme. Nakon jedne doze od 90 mg [ $^{14}C$ ]-ledipasvira u zdravih ispitanika, omjer [ $^{14}C$ ]-radioaktivnosti u krvi u odnosu na plazmu kretao se u rasponu između 0,51 i 0,66.

Sofosbuvir je približno 61-65 % vezan za proteine ljudske plazme i vezanje ne ovisi o koncentraciji lijeka u rasponu 1  $\mu$ g/ml do 20  $\mu$ g/ml. Vezanje GS-331007 za proteine u ljudskoj plazmi bilo je minimalno. Nakon jedne doze od 400 mg [ $^{14}C$ ]-sofosbuvira u zdravih ispitanika, omjer [ $^{14}C$ ]-radioaktivnosti u krvi u odnosu na plazmu bio je približno 0,7.

### Biotransformacija

*In vitro* nije bio opažen mjerljivi metabolizam ledipasvira putem ljudskih CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Opažen je dokaz sporog oksidativnog metabolizma putem nepoznatog mehanizma. Nakon jedne doze od 90 mg [ $^{14}C$ ]-ledipasvira, sistemska izloženost bila je gotovo isključivo posljedica izloženosti ishodišnom lijeku (> 98 %). Nepromijenjeni ledipasvir također je glavni oblik prisutan u stolici.

Sofosbuvir se opsežno metabolizira u jetri i nastaje farmakološki aktivan nukleozidni analog trifosfat GS-461203. Aktivni metabolit nije opažen. Put metaboličke aktivacije uključuje sekvencionalnu hidrolizu karboksilnog estera koju kataliziraju ljudski katepsin A ili karboksilesteraza 1 i cijepanje fosforamidata histidinskim trijadnim proteinom 1 koji veže nukleotide (engl. *histidine triad nucleotide-binding protein 1*) za kojom slijedi fosforilacija putem biosinteze pirimidinskih nukleotida. Defosforilacija dovodi do stvaranja nukleozidnog metabolita GS-331007 koji se ne može učinkovito ponovno fosforilirati i nema anti-HCV djelovanje *in vitro*. Kod ledipasvira/sofosbuvira, na GS-331007 otpada približno 85 % ukupne sistemske izloženosti.

### Eliminacija

Nakon jedne peroralne doze od 90 mg [<sup>14</sup>C]-ledipasvira, srednja vrijednost ukupno otkrivene [<sup>14</sup>C]-radioaktivnosti u stolici i mokraći iznosila je 87 %, s time da je najviše radioaktivne doze otkriveno u stolici (86 %). Na nepromijenjeni ledipasvir izlučen u stolici otpadala je srednja vrijednost od 70 % primijenjene doze, a na oksidativni metabolit M19 2,2 % doze. Ovi podaci ukazuju na to da je izlučivanje nepromijenjenog ledipasvira putem žuči glavni put eliminacije, dok je bubrežno izlučivanje manje važan put (približno 1 %). Medijan terminalnog poluvijeka ledipasvira nakon primjene ledipasvira/sofosbuvira natašte u zdravih dobrovoljaca iznosio je 47 sati.

Nakon jedne peroralne doze od 400 mg [<sup>14</sup>C]-sofosbuvira, srednja vrijednost ukupno otkrivene doze bila je veća od 92 % i sastojala se od približno 80 % one otkrivene u mokraći, 14 % u stolici i 2,5 % u izdahnutom zraku. Veći dio doze sofosbuvira otkrivene u mokraći činio je GS-331007 (78 %), dok je 3,5 % bilo otkriveno kao sofosbuvir. Ovi podaci pokazuju da je bubrežni klirens glavni put eliminacije GS-331007 s time da se veliki dio izlučuje aktivno. Nakon primjene ledipasvira/sofosbuvira, medijan terminalnog poluvijeka sofosbuvira iznosio je 0,5 sati, a GS-331007 27 sati.

Ni ledipasvir niti sofosbuvir nisu supstrati prijenosnika za unos u jetru, prijenosnika organskih kationa (OCT)1, polipeptida za prijenos organskih aniona (OATP) 1B1 ili OATP1B3. GS-331007 nije supstrat bubrežnih prijenosnika koji uključuju prijenosnik organskih aniona (OAT)1, OAT3 ili OCT2.

### Mogućnost utjecaja ledipasvira/sofosbuvira *in vitro* na druge lijekove

Pri koncentracijama koje se postižu u kliničkoj primjeni, ledipasvir nije inhibitor jetrenih prijenosnika, uključujući OATP 1B1 ili 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, prijenosnika za izbacivanje mnogih lijekova i toksičnih spojeva (MATE) 1, proteina odgovornog za rezistenciju na mnoge lijekove (MRP) 2 ili MRP4. Sofosbuvir i GS-331007 nisu inhibitori prijenosnika lijekova P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, a GS-331007 nije inhibitor OAT1, OCT2 i MATE1.

Sofosbuvir i GS-331007 nisu ni inhibitori niti induktori enzima CYP ili uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1.

### Farmakokinetika u posebnim populacijama

#### *Rasa i spol*

Nisu utvrđene nikakve klinički važne razlike u farmakokinetici ledipasvira, sofosbuvira i GS-331007 zbog rase. Nisu utvrđene nikakve klinički važne razlike u farmakokinetici sofosbuvira ili GS-331007 zbog spola. AUC i C<sub>max</sub> ledipasvira bile su 77 % odnosno 58 % više u žena nego u muškaraca; međutim, odnos između spola i izloženosti ledipasviru nije se smatrao klinički važnim.

#### *Starije osobe*

Analiza populacijske farmakokinetike u pacijenata zaraženih HCV-om pokazala je da unutar analiziranog raspona dobi (18 do 80 godina), dob nije imala klinički važan učinak na izloženost ledipasviru, sofosbuviru ili GS-331007. Klinička ispitivanja ledipasvira/sofosbuvira uključila su 117 pacijenata u dobi od 65 i više godina.

#### *Oštećenje bubrega*

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

Farmakokinetika sofosbuvira bila je ispitana u HCV-negativnih pacijenata s blagim ( $eGFR \geq 50$  i  $< 80$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), umjerenim ( $eGFR \geq 30$  i  $< 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), teškim oštećenjem bubrega ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i pacijenata sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su trebali hemodijalizu, nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira. U odnosu na pacijente s normalnom funkcijom bubrega ( $eGFR > 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), AUC<sub>0-inf</sub> sofosbuvira bila je 61 %, 107 % odnosno 171 % viša kod blagog, umjerenog odnosno teškog oštećenja funkcije bubrega, dok je AUC<sub>0-inf</sub> GS-331007 bila 55 %, 88 % odnosno 451 % viša. U pacijenata sa završnim stadijem bolesti bubrega, u odnosu na pacijente s normalnom funkcijom bubrega, AUC<sub>0-inf</sub> sofosbuvira bila je 28 % viša kad se doza sofosbuvira dala 1 sat prije hemodijalize u usporedbi sa 60 % višim vrijednostima kad se doza sofosbuvira dala 1 sat nakon hemodijalize. AUC<sub>0-inf</sub> GS-331007 u pacijenata sa završnim stadijem bolesti bubrega kod kojih je primijenjen sofosbuvir 1 sat prije odnosno 1 sat nakon hemodijalize bila je najmanje 10 puta odnosno 20 puta viša. GS-331007 se učinkovito odstranjuje hemodijalizom uz koeficijent ekstrakcije od približno 53 %. Nakon jedne doze od 400 mg sofosbuvira, tijekom 4 sata hemodijalize uklonilo se 18 % primijenjene doze sofosbuvira. Sigurnost i djelotvornost sofosbuvira nisu ustanovljene u pacijenata s teškim oštećenjem bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega.

#### *Oštećenje jetre*

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

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

#### *Tjelesna težina*

Tjelesna težina nije imala značajnog utjecaja na izloženost sofosbuviru prema analizi populacijske farmakokinetike. Izloženost ledipasviru smanjuje se s povećanjem tjelesne težine, ali taj se utjecaj ne smatra klinički važnim.

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika ledipasvira, sofosbuvira i GS-331007 u pedijatrijskih pacijenata nije ustanovljena (vidjeti dio 4.2).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Ledipasvir

U ispitivanjima na štakorima i psima nisu utvrđeni ciljni organi toksičnosti ledipasvira pri AUC izloženosti približno 7 puta većoj od izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Ledipasvir nije bio genotoksičan u bateriji testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test bakterijske mutagenosti, kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima iz periferne krvi i *in vivo* mikronukleusni test u štakora.

Ispitivanja kancerogenosti ledipasvira su u tijeku.

Ledipasvir nije imao štetne učinke na parenje i plodnost. U ženki štakora, srednja vrijednost broja žutih tijela i mjesta implantacije bili su nešto sniženi kod izloženosti majke 6 puta većoj od izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Pri dozi bez vidljivog učinka, AUC izloženost ledipasviru bila je približno 7 puta veća u mužjaka i 3 puta veća u ženki od izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Nisu bili opaženi teratogeni učinci ledipasvira u ispitivanjima njegove razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima.

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju na štakorima, pri dozi toksičnoj za majku, potomstvo štakora je tijekom razvoja pokazalo prosječno smanjenu tjelesnu težinu i smanjeno povećanje tjelesne težine kad je bilo izloženo *in utero* (putem primjene u majke) i tijekom laktacije (putem majčinog mlijeka) kod izloženosti majke 4 puta većoj od izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Nije bilo učinaka na preživljenje, fizički i bihevioralni razvoj te reproduktivne sposobnosti potomstva pri izloženosti majke sličnoj izloženosti ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Kad se primjenjivao u ženki štakora tijekom laktacije, ledipasvir je bio otkriven u plazmi dojenih štakora vjerojatno zbog izlučivanja ledipasvira u mlijeko.

### Sofosbuvir

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze u štakora i psa, visoke doze diastereomerne mješavine u omjeru 1:1 uzrokovale su štetne učinke na jetru (pas) i srce (štakor) i gastrointestinalne reakcije (pas). Izloženost sofosbuviru u ispitivanjima na glodavcima nije se mogla otkriti, vjerojatno zbog jake aktivnosti esteraze; međutim, izloženost glavnom metabolitu GS-331007 u dozama koje uzrokuju štetne učinke bila je 16 puta (štakor) i 71 puta (pas) veća od kliničke izloženosti kod doze od 400 mg sofosbuvira. U ispitivanjima kronične toksičnosti nisu opaženi nikakvi nalazi na jetri ili srcu kod izloženosti koja je 5 puta (štakor) i 16 puta (pas) veća od kliničke izloženosti. U ispitivanjima kancerogenosti u trajanju od 2 godine nisu opaženi nikakvi nalazi na jetri ili srcu kod izloženosti koja je 17 puta (miš) i 9 puta (štakor) veća od kliničke izloženosti.

Sofosbuvir nije bio genotoksičan u bateriji testova *in vitro* ili *in vivo*, uključujući test bakterijske mutagenosti, kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima iz periferne krvi i *in vivo* mišji mikronukleusni test.

Ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora ne pokazuju nikakvu kancerogenost sofosbuvira primijenjenog u dozama do 600 mg/kg na dan u miša i 750 mg/kg na dan u štakora. Izloženost GS-331007 u ovim ispitivanjima bila je do 17 puta (miš) i 9 puta (štakor) veća od kliničke izloženosti kod doze od 400 mg sofosbuvira.

Sofosbuvir nije imao učinaka na embriofetalnu održivost ili na plodnost u štakora i nije bio teratogen u ispitivanjima razvojne toksičnosti u štakora i kunića. Nisu zabilježeni štetni učinci na ponašanje, reprodukciju ili razvoj mladunčadi štakora. U ispitivanjima na kunićima izloženost sofosbuviru bila je 6 puta veća od očekivane kliničke izloženosti. U ispitivanjima na štakorima, izloženost sofosbuviru nije se mogla odrediti, ali granice izloženosti na temelju glavnog metabolita u ljudi bile su približno 5 puta veće od kliničke izloženosti kod doze od 400 mg sofosbuvira.

Tvari koje potječu od sofosbuvira prolazile su kroz placentu u skotnih ženki štakora i u mlijeko ženki štakora tijekom laktacije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

kopovidon  
laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
silicijev dioksid, koloidni bezvodni  
magnezijev stearat

Film ovojnica  
poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid  
makrogol 3350  
talk  
boja *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Harvoni tablete isporučuju se u bocama od polietilena visoke gustoće (HDPE), s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, koje sadrže 28 filmom obloženih tableta sa sredstvom za sušenje od silika-gela i poliesterskom vaticom.

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Velika Britanija

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

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Gilead Sciences Limited  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irska

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

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

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

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

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



**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOCE I KUTIJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

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

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu i boju *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110). Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta.  
84 (3 boce s 28) filmom obloženih tableta.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences International Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Velika Britanija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/14/958/001 28 filmom obloženih tableta  
EU/1/14/958/002 84 (3 boce s 28) filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Harvoni [samo vanjsko pakiranje]

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

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

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

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Harvoni i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Harvoni
3. Kako uzimati Harvoni
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Harvoni
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Harvoni i za što se koristi**

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

Hepatitis C je virusna infekcija jetre. Djelatne tvari u ovom lijeku djeluju zajedno tako što blokiraju dva različita proteina koja su virusu potrebna za rast i umnažanje i time omogućuju trajno uklanjanje infekcije iz tijela.

Harvoni se ponekad uzima s drugim lijekom, ribavirinom.

Vrlo je važno da pročitate i upute o lijeku za druge lijekove koje ćete uzimati s lijekom Harvoni. Ako imate bilo kakvih pitanja o ovim lijekovima, molimo da se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Harvoni**

##### **Nemojte uzimati Harvoni**

- **Ako ste alergični** na ledipasvir, sofosbuvir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6 ove upute).

→ Ako se ovo odnosi na Vas, **nemojte uzimati Harvoni i odmah obavijestite svog liječnika.**

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

- **gospinu travu** (*Hypericum perforatum* – biljni lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije)
- **rosuvastatin** (lijek koji se primjenjuje za liječenje visokog kolesterola)

### Upozorenja i mjere opreza

Vaš će liječnik znati imate li neko od sljedećih stanja. To će se uzeti u obzir prije nego započne liječenje lijekom Harvoni.

- **druge tegobe s jetrom** osim hepatitisa C, na primjer:
  - **ako čekate na transplantaciju jetre;**
  - **ako imate hepatitis B**, budući da bi Vas liječnik možda htio pažljivije pratiti;
- **tegobe s bubrezima**, budući da Harvoni nije u potpunosti ispitan u bolesnika s teškim tegobama s bubrezima;
- **za vrijeme liječenja HIV-infekcije**, budući da bi Vas liječnik možda htio pažljivije pratiti.

### Krvne pretrage

Liječnik će Vam napraviti krvne pretrage prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Harvoni. Razlog tome je taj da:

- Vaš liječnik može odlučiti trebate li uzimati Harvoni i koliko dugo;
- Vaš liječnik može potvrditi da Vam liječenje djeluje i da više nemate virus hepatitisa C.

### Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima u dobi ispod 18 godina. Primjena lijeka Harvoni u djece i adolescenata nije još ispitana.

### Drugi lijekovi i Harvoni

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje biljne pripravke i lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta. Ako niste sigurni u vezi s uzimanjem drugih lijekova, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### Neki lijekovi ne smiju se uzimati s lijekom Harvoni:

- **Nemojte uzimati nijedan drugi lijek koji sadrži sofosbuvir, što je jedna od djelatnih tvari u lijeku Harvoni.**
- **Nemojte uzimati nijedan od sljedećih lijekova s lijekom Harvoni:**
  - **rifampicin, rifapentin, rifabutin** (antibiotici koji se primjenjuju za liječenje infekcija, uključujući tuberkulozu);
  - **karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, okskarbazepin** (lijekovi koji se primjenjuju za liječenje epilepsije i sprječavanje napadaja);
  - **pravastatin** (lijek koji se primjenjuje za liječenje visokog kolesterola);
  - **simeprevir** (lijek koji se primjenjuje za liječenje infekcije virusom hepatitisa C);
  - **tipranavir** (primjenjuje se za liječenje HIV-infekcije).

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

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

- **tenofovirdizoproksilfumarat** ili bilo koji lijek koji sadrži tenofovirdizoproksilfumarat, koji se primjenjuje za liječenje HIV-infekcije;
- **digoksin** koji se primjenjuje za liječenje srčanih bolesti;
- **dabigatran** koji se primjenjuje za razrjeđivanje krvi;

Uzimanje lijeka Harvoni s bilo kojim od ovih lijekova može spriječiti pravilno djelovanje Vaših lijekova ili pogoršati neke nuspojave. Liječnik će Vam možda trebati dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate.

- **Potražite savjet liječnika ili ljekarnika** ako uzimate lijekove koji se primjenjuju za liječenje **želučanog vrijeda, žgaravice ili povrata kiseline**. To uključuje:
  - antacide (kao što su aluminijev/magnezijev hidroksid ili kalcijev karbonat). Njih treba uzeti najmanje 4 sata prije ili 4 sata poslije lijeka Harvoni;
  - inhibitore protonske pumpe (kao što je omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol i esomeprazol). Njih treba uzimati u isto vrijeme kad i Harvoni. Nemojte uzimati inhibitore protonske pumpe prije lijeka Harvoni. Liječnik Vam može dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate;
  - antagoniste H<sub>2</sub>-receptora (kao što su famotidin, cimetidin, nizatidin ili ranitidin). Liječnik Vam može dati drugi lijek ili prilagoditi dozu lijeka koji uzimate.

Ovi lijekovi mogu smanjiti količinu ledipasvira u Vašoj krvi. Ako uzimate jedan od ovih lijekova, Vaš će Vam liječnik dati drugi lijek za želučani vried, žgaravicu ili povrat kiseline ili preporučiti kako i kada da uzimate taj lijek.

### **Trudnoća i kontracepcija**

Učinci lijeka Harvoni tijekom trudnoće nisu poznati. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća se mora izbjegavati ako se Harvoni uzima zajedno s ribavirinom. Ribavirin može izazvati teška oštećenja kod nerođenog djeteta. Stoga, Vi i Vaš(a) partner(ica) morate poduzeti posebne mjere opreza tijekom spolnih odnosa ako postoji mogućnost nastanka trudnoće.

- Vi ili Vaš(a) partner(ica) morate primjenjivati učinkovitu metodu kontrole začeća tijekom i neko vrijeme nakon liječenja lijekom Harvoni zajedno s ribavirinom. Vrlo je važno da izrazito pažljivo pročitate dio "Trudnoća" u uputi o lijeku za ribavirin. Upitajte liječnika koja je učinkovita metoda kontracepcije pogodna za Vas.
- Ako Vi ili Vaša partnerica zatrudnite tijekom liječenja lijekom Harvoni i ribavirinom ili u mjesecima nakon liječenja, morate se odmah obratiti liječniku.

### **Dojenje**

**Nemojte dojiti tijekom liječenja lijekom Harvoni.** Nije poznato prelaze li ledipasvir ili sofosbuvir, dvije djelatne tvari u lijeku Harvoni, u majčino mlijeko kod ljudi.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

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

### **Harvoni sadrži laktozu**

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

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

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

## **3. Kako uzimati Harvoni**

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

### **Preporučena doza**

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

Tabletu progutajte cijelu s hranom ili bez nje. Nemojte žvakati, drobiti niti lomiti tabletu, jer je vrlo gorkog okusa. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako imate poteškoće s gutanjem tableta.



**Ako uzimate antacid**, uzmite ga najmanje 4 sata prije ili najmanje 4 sata poslije lijeka Harvoni.

**Ako uzimate inhibitor protonске pumpe**, uzmite ga u isto vrijeme kad i Harvoni. Nemojte ga uzeti prije lijeka Harvoni.

**Ako povraćate nakon uzimanja lijeka Harvoni**, to može utjecati na količinu lijeka Harvoni u Vašoj krvi. To može oslabiti djelovanje lijeka Harvoni.

- Ako povratite u razdoblju **kraćem od 5 sati nakon** uzimanja lijeka Harvoni, uzmite drugu tabletu.
- Ako povratite nakon **više od 5 sati nakon** uzimanja lijeka Harvoni, ne trebate uzeti drugu tabletu prije sljedeće tablete prema rasporedu.

#### **Ako uzmete više lijeka Harvoni nego što ste trebali**

Ako slučajno uzmete više od preporučene doze, trebate se odmah obratiti svom liječniku ili otići u najbližu hitnu službu po savjet. Ponesite bocu s tabletama sa sobom tako da možete lako opisati što ste uzeli.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Harvoni**

Važno je da ne propustite uzeti dozu ovog lijeka.

Ako propustite uzeti dozu, izračunajte koliko je vremena prošlo otkad ste zadnji put uzeli Harvoni:

- **Ako to opazite u roku od 18 sati** od vremena kad obično uzimate Harvoni, morate što prije uzeti tabletu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako je prošlo 18 sati ili više** od vremena kad obično uzimate Harvoni, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u malom vremenskom razmaku).

#### **Nemojte prestati uzimati Harvoni**

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek osim ako Vam je tako rekao liječnik. Vrlo je važno da dovršite cijelu kuru liječenja kako bi lijek imao najveću mogućnost izliječiti infekciju virusom hepatitisa C.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave. Ako uzimate Harvoni, možete dobiti jednu ili više sljedećih nuspojava:

#### **Vrlo česte nuspojave**

*(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)*

- glavobolja
- umor

#### **Prijavljivanje nuspojava**

**Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.** Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Harvoni**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Harvoni sadrži

- **Djelatne tvari su** ledipasvir i sofosbuvir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 90 mg ledipasvira i 400 mg sofosbuvira.

- **Drugi sastojci su**

*Jezgra tablete:*

Kopovidon, laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, silicijev dioksid, koloidni bezvodni, magnezijev stearat.

*Film ovojnica:*

poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid, makrogol 3350, talk, boja *sunset yellow FCF aluminium lake* (E110).

### Kako Harvoni izgleda i sadržaj pakiranja

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

Jedna boca sadrži silika-gel kao sredstvo za sušenje koje se mora držati u boci kao pomoć u zaštiti tableta. Silika-gel kao sredstvo za sušenje nalazi se u posebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

- kutije koje sadrže 1 bocu s 28 filmom obloženih tableta
- kutije koje sadrže 3 boce s 28 (84) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Gilead Sciences International Ltd.

Cambridge

CB21 6GT

Velika Britanija

### Proizvođač

Gilead Sciences Ltd.

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

**България**

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

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 222 191 546

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 1223 897555

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

**Magyarország**

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

**Malta**

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

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 1223 897555

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

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