

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Harvoni 90 mg/400 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

90 mg ledipasvir és 400 mg szofoszbuvir filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

156,8 mg laktóz (monohidrát formájában) és 261 mikrogramm sunset yellow FCF alumínium lakk filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Narancssárga, rombusz alakú, 19 mm × 10 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „7985” felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Harvoni felnőttek számára javallott krónikus hepatitis C (CHC) kezelésére (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A hepatitis C vírus (HCV) genotípus-specifikus aktivitását illetően lásd a 4.4 és 5.1 pontot.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Harvoni-kezelést CHC-ben szenvedő betegek kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A Harvoni ajánlott adagja egy tablettát, naponta egyszer, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül bevéve (lásd 5.2 pont).

1. táblázat: A Harvoni ajánlott kezelési időtartama és az egyidejűleg alkalmazott ribavirin ajánlott alkalmazása bizonyos alcsoportok esetében

Betegpopuláció*	Kezelés	Időtartam
<i>1-es vagy 4-es genotípusú vírus okozta CHC-ben szenvedő betegek</i>		
Cirrhosisban nem szenvedő betegek	Harvoni	12 hét. - 8 hét fontolóra vehető 1-es genotípusú vírussal fertőzött, korábban nem kezelt betegeknél (lásd 5.1 pont, ION-3 vizsgálat). - 24 hét megfontolandó a korábban már kezelt betegeknél, akiknél bizonytalan a későbbi ismételt kezelési lehetőség (lásd 4.4 pont).
Kompenzált cirrhosisban szenvedő betegek	Harvoni	24 hét. - 12 hét fontolóra vehető azoknál a betegeknél, akikről úgy ítélik meg, hogy a klinikai progresszió alacsony kockázatának vannak kitéve, és akiknél későbbi ismételt kezelésekre lehetőség van (lásd 4.4 pont).
Dekompenzált cirrhosisban szenvedő vagy májtranszplantáció előtt/után lévő betegek	Harvoni + ribavirin	24 hét (lásd 4.4 és 5.1 pont)
<i>3-as genotípusú vírus okozta CHC-ben szenvedő betegek</i>		
Cirrhosisban szenvedő és/vagy olyan betegek, akiknél a korábbi kezelés sikertelen volt	Harvoni + ribavirin	24 hét (lásd 4.4 és 5.1 pont)

* Beleértve a humán immundeficiencia vírussal (HIV) egyidejűleg fertőzött betegeket is.

Ribavirinnel kombinációban történő alkalmazásakor a ribavirin alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

A terápia ribavirinnel történő kiegészítését igénylő, dekompenzált cirrhosisban nem szenvedő betegek esetében (1. táblázat) a ribavirin napi adagja a testtömegtől függ (< 75 kg = 1000 mg és ≥ 75 kg = 1200 mg), és szájon át, két adagra osztva, étkezés közben kell bevenni.

Dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél a ribavirint napi 600 mg-os kezdő dózisban kell alkalmazni, elosztva a nap folyamán. Amennyiben a beteg jól tolerálja a kezdő dózist, akkor a dózis napi 1000-1200 mg-ig emelhető (75 kg alatti testtömegű betegek esetében 1000 mg és 75 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegek esetében 1200 mg). Amennyiben a beteg nem tolerálja jól a kezdő dózist, olyan mértékben kell csökkenteni a dózist, amennyire a hemoglobinszint alapján klinikailag indokolt.

A ribavirin adagjának módosítása napi 1000-1200 mg-ot szedő betegeknél

Ha a Harvoni-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, és a beteg olyan súlyos mellékhatást tapasztal, amely potenciálisan összefüggésbe hozható ribavirinnel, akkor a ribavirin adagját módosítani kell, vagy ha úgy szükséges, akkor az adott gyógyszer alkalmazását abba kell hagyni, amíg a mellékhatás el nem múlik, illetve a súlyossága nem csökken. A 2. táblázat az adagmódosítással, illetve a gyógyszer alkalmazásának megszakításával kapcsolatos irányelveket tartalmazza, amelyek alapjait a beteg hemoglobinszintje és kardiológiai állapota képezik.

2. táblázat: A ribavirin adagjának módosítására vonatkozó irányelvek a Harvoni-val történő együttes alkalmazás esetén

Laboratóriumi értékek	A ribavirin adagját napi 600 mg-ra kell csökkenteni, ha:	A ribavirin alkalmazását abba kell hagyni, ha:
Szívbetegségben nemszenvedő betegek hemoglobinszintje	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
A kórelőzményben stabil szívbetegséget említő betegek hemoglobinszintje	a hemoglobinszint \geq 2 g/dl-es csökkenése a kezelés bármely 4 hetes időszaka során	< 12 g/dl, annak ellenére, hogy 4 hétig csökkentett adag alkalmazása történt

Ha a ribavirin-kezelést laboratóriumi eltérés vagy klinikai tünet miatt leállították, megkísérelhető a ribavirin-kezelés újrakezdése napi 600 mg-os adaggal, amely napi 800 mg-ra növelhető. Ugyanakkor nem javasolt, hogy a ribavirin adagját az eredetileg elrendelt adagig növeljék (napi 1000-1200 mg).

Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy amennyiben az adag bevitelétől számított 5 órán belül hánynak, akkor be kell venni még egy tablettát. Ha az adag bevitelétől számított 5 órán túl hánynak, akkor további adag nem szükséges (lásd 5.1 pont).

Amennyiben kimarad egy dózis, és még nem telt el 18 óra a bevétel szokásos időpontja óta, akkor arra kell utasítani a beteget, hogy a lehető leghamarabb vegye be a tablettát, és ezután a szokásos időben vegye be következő adagot. Ha már eltelt 18 óra, beteget arra kell utasítani, hogy várjon, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy ne vegyen be kétszeres adagot.

Idősek

Idős betegek esetében nem indokolt az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a Harvoni adagjának módosítása. Súlyos vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) vagy hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (*end stage renal disease*, ESRD) szenvedő betegeknél a ledipasvir/szofoszbuvir biztonságosságát nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe, közepes vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh-Turcotte [CPT] A, B vagy C osztály) szenvedő betegeknél nem szükséges a Harvoni adagjának módosítása (lásd 5.2 pont). A ledipasvir/szofoszbuvir biztonságosságát és hatásosságát dekompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél igazolták (lásd 5.1 pont).

Gyermekek

A Harvoni biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A beteget tájékoztatni kell, hogy a tablettát egészben nyelje le, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. Keserű íze miatt a filmtablettát nem ajánlott megrágni vagy összetörni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Rozuvasztatinnal vagy lyukaslevelű orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Harvoni szofoszbuvirt tartalmazó más gyógyszerekkel nem alkalmazható együtt.

Genotípus-specifikus aktivitás

A különböző HCV-genotípusok esetén javasolt terápiákat illetően lásd a 4.2 pontot. A genotípus-specifikus virológiai és klinikai aktivitást illetően lásd az 5.1 pontot.

A 3-as genotípusú HCV-vel fertőzött betegek esetében a Harvoni alkalmazását alátámasztó klinikai adatok korlátozottak (lásd 5.1 pont). A 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin tartalmú kezelésnek a 24 hetes szofoszbuvir+ribavirin-kezeléshez viszonyított relatív hatásosságát nem vizsgálták. 24 hetes konzervatív kezelés ajánlott minden korábban már kezelt, 3-as genotípusú vírussal fertőzött beteg, és minden korábban kezelésben nem részesült, cirrhosisban szenvedő beteg esetében (lásd 4.2 pont).

A 4-es genotípusú HCV-vel fertőzött betegek esetében a Harvoni alkalmazását alátámasztó klinikai adatok korlátozottak (lásd 5.1 pont).

A ledipasvir/szofoszbuvir hatásosságát a HCV 2-es, 5-ös és 6-os genotípusával szemben nem vizsgálták. Ezért a Harvoni nem alkalmazható ilyen genotípusú vírussal fertőzött betegek esetében.

Közvetlenül HCV vírusra ható antivirális szerekkel korábban már kezelt betegek kezelése

Azoknál a betegeknél, akiknél sikertelen a ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés, az esetek többségében a ledipasvirral szembeni érzékenységet jelentősen csökkentő, NS5A-rezisztenciát eredményező mutációk szelekcióját észlelték (lásd 5.1 pont). Korlátozott mennyiségű adat azt mutatja, hogy az ilyen típusú NS5A-mutációk a hosszú távú követés során nem szűnnek meg. Jelenleg nincs olyan adat, ami alátámasztaná a ledipasvir/szofoszbuvir-terápiával sikertelenül kezelt betegek NS5A-inhibitor tartalmú ismételt kezelésének hatásosságát. Hasonlóképpen, jelenleg nincs olyan adat, ami alátámasztaná az NS3/4A proteáz inhibitor hatásosságát olyan betegek esetében, akiknél korábban sikertelenül alkalmaztak NS3/4A proteáz gátlót tartalmazó kezelést. Ezen betegek számára más gyógyszer csoport lehet szükséges a HCV- fertőzés eliminálásához. Következésképpen azoknál a betegeknél, akiknél a későbbi ismételt kezelés bizonytalan, megfontolandó hosszabb kezelés alkalmazása.

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a Harvoni adagjának módosítása. Súlyos vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) vagy hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (*end stage renal disease*, ESRD) szenvedő betegeknél a Harvoni biztonságosságát nem vizsgálták. Amennyiben a Harvoni-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, akkor figyelembe kell venni a ribavirin alkalmazási előírásának 50 ml/perc alatti kreatinin-clearance-szel (CrCl) rendelkező betegekre vonatkozó részeit is (lásd 5.2 pont).

Dekompenzált cirrhosisban szenvedő és/vagy májtranszplantációra váró vagy májtranszplantáción átesett betegek

A 12 és 24 hetes kezelés relatív hatásosságát nem igazolták. Ezért 24 hetes kezelés ajánlott (lásd 4.2 és 5.1 pont). A Harvoni-kezelést az adott beteggel kapcsolatos potenciális előnyök és kockázatok értékelése kell, hogy megszabja.

Erős P-gp induktorokkal történő alkalmazás

Az erős P-glikoprotein (P-gp) induktorként viselkedő gyógyszerek (például rifampicin, karbamazepin és fenitoin) jelentősen csökkenthetik a ledipasvir és a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezethet. Az ilyen gyógyszereket nem szabad a Harvoni-val együtt alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Bizonyos HIV elleni antiretrovirális terápiákkal történő alkalmazás

A Harvoni igazoltan növeli a tenofovir-expozíciót, különösen amennyiben tenofovir-dizoproxil-fumarátot és egy farmakokinetikai hatásnövelőt (ritonavir, kobicisztát) tartalmazó HIV elleni terápiával együtt alkalmazzák. A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásnövelő melletti alkalmazása esetén nem igazolták. Figyelembe kell venni a Harvoni és az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációját tartalmazó tablettát vagy egy felerősített hatású HIV proteáz gátlóval (például atazanavir vagy darunavir) együtt adott tenofovir-dizoproxil-fumarát együttes alkalmazásával járó lehetséges kockázatokat és előnyöket, különösen azoknál a betegeknél, akiknél fokozott a veseműködési zavar kockázata. Azoknál a betegeknél, akik elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumaráttal vagy tenofovir-dizoproxil-fumaráttal és egy felerősített hatású HIV proteáz gátlóval egyidejűleg kapják a Harvoni-t, ellenőrizni kell a tenofovrral járó mellékhatások kialakulását. Figyelembe kell venni a tenofovir-dizoproxil-fumarát, az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát vagy az elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát alkalmazási előírásában szereplő ajánlásokat a veseműködés ellenőrzésére vonatkozóan.

HMG-CoA reduktáz inhibitorokkal együtt történő alkalmazás

A Harvoni és a HMG-CoA reduktáz inhibitorok (sztatinok) együttes alkalmazása jelentősen növelheti a sztatin koncentrációját, ami fokozza a miopathia és a rhabdomyolysis kockázatát (lásd 4.5 pont).

Egyidejű HCV/HBV (hepatitis B vírus) fertőzés

A Harvoni HCV/HBV-vel egyidejűleg fertőzött betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs adat.

Gyermekek

A Harvoni alkalmazása nem javasolt gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél, mivel a gyógyszer biztonságosságát és hatékonyságát ebben a populációban nem igazolták.

Segédanyagok

A Harvoni sunset yellow FCF alumínium lakk (E110) azofestéket tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat. Laktózt is tartalmaz. Ezért ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel a Harvoni ledipasvizirt és szofoszbuvirt tartalmaz, ezért bármely interakció, amelyet ezekkel a hatóanyagokkal kapcsolatban külön-külön észleltek, előfordulhat a Harvoni alkalmazása kapcsán.

A Harvoni más gyógyszerekre gyakorolt potenciális hatása:

A ledipaszvir a P-gp gyógyszertranszporter és az emlőrák rezisztencia protein (*breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro* inhibitora, és növelheti azoknak az együtt alkalmazott anyagoknak a bélből való felszívódását, amelyek ezeknek a transzportereknek a szubsztrátjai. *In vitro* adatok azt mutatják, hogy a ledipaszvir a metabolizáló enzimek, például a CYP3A4, CYP2C és UGT1A1 gyenge induktora lehet. A ledipaszvir/szofoszbuvir kombinációval együtt történő alkalmazásuk esetén csökkent lehet azoknak a vegyületeknek a plazmakoncentrációja, amelyek ezen enzimek szubsztrátjai. A ledipaszvir *in vitro* gátolja az intestinalis CYP3A4 és UGT1A1 enzimet. A szűk terápiás indexű, és ezen izoenzimek által metabolizált gyógyszereket óvatosan kell alkalmazni, és gondosan ellenőrizni kell.

Más gyógyszerek Harvoni-ra gyakorolt potenciális hatása

A ledipaszvir és a szofoszbuvir szubsztrátja a P-gp gyógyszertranszporternek és a BCRP-nek, míg a GS-331007 nem az. Az erős P-gp induktorként viselkedő gyógyszerek (például rifampicin, lyukaslevelű orbáncfű, karbamazepin és fenitoin) csökkenthetik a ledipaszvir és a szofoszbuvir plazmakoncentrációját, ami a ledipaszvir/szofoszbuvir csökkent terápiás hatásához vezet, ezért ezeket nem szabad a Harvoni-val együtt alkalmazni (lásd 4.3 és 4.4 pont). A Harvoni egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek gátolják a P-gp-t és/vagy BCRP-t, úgy növelheti a ledipaszvir és a

szofoszbuvir plazmakoncentrációját, hogy közben nem növeli a GS-331007-ét, ezért a Harvoni alkalmazható egyidejűleg P-gp és/vagy BCRP gátlókkal. A CYP450 enzimek vagy az UGT1A1 enzimek által mediált klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatás a ledipaszvír/szofoszbuvir kombinációval nem várható.

A Harvoni és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

A 3. táblázat a bizonyított vagy klinikailag potenciálisan jelentős gyógyszer-interakciókat mutatja be (ahol a legkisebb négyzetek mértani átlagának [GLSM] arányára vonatkozó 90%-os konfidencia intervallum [CI] az előre meghatározott biológiai egyenértékűségi határok között „↔”, felett „↑” vagy alatt „↓” volt). A leírt gyógyszerkölsönhatások a ledipaszvír/szofoszbuvir kombinációval vagy a ledipaszvírral és szofoszbuvírral, mint önállóan alkalmazott szerekekkel végzett vizsgálatokon alapulnak, vagy előrejelzett gyógyszer-interakciók, amelyek a ledipaszvír/szofoszbuvir alkalmazása mellett előfordulhatnak. A táblázat nem tartalmaz minden információt.

3. táblázat: A Harvoni és egyéb gyógyszerek közötti interakciók

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
SAVCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK		
		A ledipaszvír oldhatósága a pH növekedésével csökken. A gyomor pH értékét növelő gyógyszerek várhatóan csökkentik a ledipaszvír koncentrációját.
<i>Antacidumok</i>		
Például: alumínium- vagy magnézium-hidroxid; kalcium-karbonát	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Ledipaszvír ↔ Szofoszbuvír ↔ GS-331007 (a gyomor pH-értéke nő)	A savcsökkentők és a Harvoni alkalmazása 4 órás különbséggel javasolt.
<i>H₂-receptor antagonisták</i>		
Famotidin (40 mg-os egyszeri adag)/ ledipaszvír (90 mg-os egyszeri adag) ^c / szofoszbuvír (400 mg-os egyszeri adag) ^{c, d} Famotidin a Harvoni-val együtt bevéve ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e	Ledipaszvír ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Szofoszbuvír ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (a gyomor pH-értéke nő)	H ₂ -receptor antagonisták adhatók a Harvoni-val együtt vagy attól időben elcsúsztatva, napi kétszer 40 mg famotidinnak megfelelő adagot nem meghaladó adagokban.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Famotidin (40 mg-os egyszeri adag)/ ledipasvir (90 mg-os egyszeri adag) ^c / szofoszbuvir (400 mg-os egyszeri adag) ^{c,d} Famotidin 12 órával a Harvoni előtt bevéve ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Szofoszbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (a gyomor pH-értéke nő)	
<i>Protonpumpa-gátlók</i>		
Omeprazol (20 mg napi egyszeri adag)/ ledipasvir (90 mg-os egyszeri adag) ^c / szofoszbuvir (400 mg-os egyszeri adag) ^c Omeprazol Harvoni-val együtt bevéve Lanzoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Ezomeprazol ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Szofoszbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (a gyomor pH-értéke nő)	A 20 mg omeprazolhoz hasonló protonpumpa-gátló dózisok adhatók a Harvoni-val egyszerre vagy a Harvoni bevétele utáni 2 órán belül. A protonpumpa-gátlókat nem szabad a Harvoni előtt bevenni.
ANTIARRITMIASZEREK		
Digoxin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp gátlás)	A Harvoni és a digoxin egyidejű alkalmazása megnövelheti a digoxin koncentrációját. Elővigyázatosság indokolt és a digoxin terápiás koncentrációjának monitorozása ajánlott Harvoni-val való egyidejű alkalmazás esetén.
ANTIKOAGULANSOK		
Dabigatrán-etexilát	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↑ Dabigatrán ↔ Ledipasvir ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp gátlás)	A dabigatrán-etexilát és Harvoni egyidejű alkalmazása esetén a vérzés és anaemia jeleinek keresése érdekében klinikai ellenőrzés ajánlott. Véralvadási vizsgálat segíthet a megemelkedett dabigatrán expozíció következtében fokozott vérzési kockázattal rendelkező betegek azonosításában.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C_{max} - és C_{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTIKONVULZANSOK		
Karbamazepin Fenitoin Fenobarbitál Oxkarbazepin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Szofoszbuvir ↓ GS-331007 (P-gp indukció)	A Harvoni és a karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál vagy oxkarbazepin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a ledipasvir és a szofoszbuvir koncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezethet. A Harvoni-t nemszabad együtt alkalmazni karbamazepinnel, fenitoinnal, fenobarbitállal vagy oxkarbazepinnel.
ANTIMIKOBAKTERIALIS SZEREK		
Rifampicin (600 mg napi egyszer) / ledipasvir (90 mg egyszeri adag) ^d	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Megfigyelt:</i> Ledipasvir ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (P-gp indukció)	A Harvoni-t nemszabad együtt alkalmazni az erős P-gp induktor rifampicinnel (lásd 4.4 pont).
Rifampicin (600 mg napi egyszer) / szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) ^d	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Megfigyelt:</i> Szofoszbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (P-gp indukció)	
Rifabutin Rifapentin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várt:</i> ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp indukció)	A Harvoni és a rifabutin vagy a rifapentin egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a ledipasvir és a szofoszbuvir koncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezet. Ilyen egyidejű alkalmazás nem javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HCV ELLENI KÉSZÍTMÉNYEK		
Szimeprevir (150 mg napi egyszer)/ ledipasvir (30 mg napi egyszer)	Szimeprevir ↑ C _{max} 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)	A szimeprevir Harvoni-val történő egyidejű alkalmazása esetén megnő a ledipasvir, a szofoszbuvir és a szimeprevir koncentrációja. Egyidejű alkalmazás nem javasolt.
Szimeprevir ^h	Szimeprevir ↔ C _{max} 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33) Szofoszbuvir ↑ C _{max} 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44) GS-331007 ↓ C _{max} 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)	
HIV ANTIVIRALIS SZEREK: REVERZ TRANZKRIPTAZ GATLOK		
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^c / szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^{c, d}	Efavirenz ↔ C _{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C _{min} 0,91 (0,83; 0,99) Emtricitabin ↔ C _{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C _{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofovir ↑ C _{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C _{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ledipasvir ↓ C _{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C _{min} 0,66 (0,57; 0,76) Szofoszbuvir ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C _{min} 1,07 (1,02; 1,13)	A Harvoni, illetve az efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát (200 mg/ 25 mg/ 300 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^c / szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^{c, d}	<p>Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirin ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Szofoszbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)</p>	A Harvoni, illetve az emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát adagjának módosítása nem szükséges.
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^c / szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^{c, d}	<p>Abakavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudin ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Szofoszbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)</p>	A Harvoni, illetve az abakavir/ lamivudin adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: HIV PROTEÁZ GATLÓK		
Ritonavirral felerősített atazanavir (300 mg/ 100 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^c / szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^{c, d}	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Szofoszbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>A Harvoni, illetve az atazanavir (ritonavirral felerősített) adagjának módosítása nem szükséges.</p> <p>A tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir kombinációt illetően lásd alább.</p>
<p>Ritonavirral felerősített atazanavir (100 mg/300 mg napi egyszer) + emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát (200 mg/300 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer)^c/ szofoszbuvir (400 mg napi egyszer)^{c, d}</p> <p>Együtt bevétel^f</p>	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Szofoszbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Atazanavir/ritonavirral együtt alkalmazott tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt adva a Harvoni megnövelte a tenofovir koncentrációját.</p> <p>A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásnövelő (például ritonavir vagy kobicisztát) melletti alkalmazása esetén nem igazolták.</p> <p>Amennyiben nem áll rendelkezésre más alternatíva, a kombinációt óvatosan, a veseműködés gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p> <p>Az atazanavir koncentrációja szintén megemelkedik, a bilirubinszint/icterus fokozódásának kockázata mellett. Ez a kockázat még nagyobb, ha a ribavirint a HCV-kezelés részeként alkalmazzák.</p>

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Ritonavirral felerősített darunavir (800 mg/ 100 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^d	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>A Harvoni, illetve a darunavir (ritonavirral felerősített) adagjának módosítása nem szükséges.</p> <p>A tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir kombinációt illetően lásd alább.</p>
Ritonavirral felerősített darunavir (800 mg/ 100 mg napi egyszer)/ szofoszbuvir (400 mg napi egyszer)	<p>Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Szofoszbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
Ritonavirral felerősített darunavir (100 mg/800 mg napi egyszer) + emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát (200 mg/300 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^c / szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^{c, d} Együtt bevéve ^f	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Szofoszbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt alkalmazott darunavirral/ritonavirral együtt adva a Harvoni megnövelte a tenofovir koncentrációját.</p> <p>A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásnövelő (például ritonavir vagy kobicisztát) melletti alkalmazása esetén nem igazolták.</p> <p>Amennyiben nem áll rendelkezésre más alternatíva, a kombinációt óvatosan, a veseműködés gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszerzintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Ritonavirral felerősített lopinavir + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Szofoszbuvir ↔ GS-331007	Tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt alkalmazott lopinavirral/ritonavirral együtt adva a Harvoni várhatóan megnöveli a tenofovir koncentrációját. A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásnövelő (például ritonavir vagy kobicisztát) melletti alkalmazása esetén nem igazolták. Amennyiben nem áll rendelkezésre más alternatíva, a kombinációt óvatosan, a veseműködés gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).
Ritonavirral felerősített tipranavir	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Ledipasvir ↓ Szofoszbuvir ↔ GS-331007 (P-gp indukció)	A Harvoni és a tipranavir (ritonavirral felerősített) egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a ledipasvir koncentrációját, ami a Harvoni csökkent terápiás hatásához vezet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt.
HIV ANTIVIRALIS SZEREK: INTEGRÁZ GATLOK		
Raltegravir (400 mg napi kétszer)/ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	A Harvoni, illetve a raltegravir adagjának módosítása nem szükséges.
Raltegravir (400 mg napi kétszer)/szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Szofoszbuvir ↔ 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)	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Elvitegravir/ kobicisztát/ emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumarát (150 mg/150 mg/200 mg/300 mg napi egyszer)/ ledipasvir (90 mg napi egyszer) ^c / szofosbuvir (400 mg napi egyszer) ^c	<p>Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p><i>Megfigyelt:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Kobicisztát ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Szofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Elvitegravir/ kobicisztát/ emtricitabin/ tenofovir-dizoproxil-fumaráttal együtt adva a Harvoni várhatóan növeli a tenofovir koncentrációját.</p> <p>A tenofovir-dizoproxil-fumarát biztonságosságát a Harvoni és egy farmakokinetikai hatásnövelő (például ritonavir vagy kobicisztát) melletti alkalmazása esetén nem igazolták.</p> <p>Amennyiben nem áll rendelkezésre más alternatíva, a kombinációt óvatosan, a veseműködés gyakori ellenőrzése mellett kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).</p>
Dolutegravir	<p>Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Szofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Az adag módosítása nem szükséges.
GYOGYNOVENYKESZITMENYEK		
Lyukaslevelű orbáncfű	<p>Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↓ Ledipasvir ↓ Szofosbuvir ↓ GS-331007</p> <p>(P-gp indukció)</p>	A Harvoni és a lyukaslevelű orbáncfű egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HMG Co-A REDUKTAZINHIBITOROK		
Rozuvasztatin ^g	<p>↑ Rozuvasztatin</p> <p>(Az OATP és BCRP gyógyszer-transzporterek gátlása)</p>	A Harvoni és a rozuvasztatin egyidejű alkalmazása jelentősen növelheti a rozuvasztatin koncentrációját (az AUC többszörösére emelkedik), ami myopathia fokozott kockázatával jár, a rhabdomyolysist is beleértve. A Harvoni és a rozuvasztatin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Pravasztatin ^g	↑ Pravasztatin	A Harvoni és a pravasztatin egyidejű alkalmazása jelentősen növelheti a pravasztatin koncentrációját, ami miopathia fokozott kockázatával jár. Ezen betegek esetében klinikai és biokémiai ellenőrzés ajánlott, és az adag módosítására lehet szükség (lásd 4.4 pont).
Egyéb sztatínok	Várt: ↑ Sztatínok	Az egyéb HMG-CoA redukáz inhibitorokkal nem zárható ki az interakciók. Harvoni-val történő együttes alkalmazás esetén megfontolandó a sztatínok adagjának csökkentése, valamint a szükséges a sztatín okozta mellékhatások gondos ellenőrzése (lásd 4.4 pont).
NARKOTIKUS HATÁSÚ ANALGETIKUMOK		
Metadon	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↔ Ledipasvir	A Harvoni, illetve a metadon adagjának módosítása nem szükséges.
Metadon (Metadon fenntartó kezelés [30-130 mg/nap])/szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^d	R-metadon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadon ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Szofoszbuvir ↓ 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)	
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
Ciklosporin ^g	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↑ Ledipasvir ↔ Ciklosporin	A Harvoni, illetve a ciklosporin adagjának módosítása nem szükséges.
Ciklosporin (600 mg egyszeri adag)/szofoszbuvir (400 mg egyszeri adag) ^h	Ciklosporin ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Szofoszbuvir ↑ 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)	
Takrolimusz	Az interakciót nem vizsgálták. Várt: ↔ Ledipasvir	A Harvoni, illetve a takrolimusz adagjának módosítása nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások Az AUC-, C _{max} - és C _{min} -értékek ^{a,b} átlagos aránya (90%-os konfidencia intervallum)	A Harvoni-val történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Takrolimusz (5 mg-os egyszeri adag)/ szofoszbuvir (400 mg-os egyszeri adag) ^h	Takrolimusz ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Szofoszbuvir ↓ 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)	
ORALIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Norgesztimát / etinilösztradiol (norgesztimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilösztradiol 0,025 mg)/ ledipasvizir (90 mg napi egyszer) ^d	Norelgesztramin ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgesztriel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinilösztradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Nem szükséges az orális fogamzásgátlók adagjának módosítása.
Norgesztimát / etinilösztradiol (norgesztimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilösztradiol 0,025 mg)/ szofoszbuvir (400 mg napi egyszer) ^d	Norelgesztramin ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgesztriel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinilösztradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

a. Az önmagukban vagy kombinációban alkalmazott vizsgálati gyógyszerek mellett egyidejűleg alkalmazott gyógyszer farmakokinetikai paramétereinek átlagos aránya (90% CI). Nincs hatás = 1,00.

b. Az összes interakciós vizsgálatot egészséges önkéntesekkel végezték.

c. Harvoni formájában alkalmazva.

d. A farmakokinetikai kölcsönhatás hiányának határértékei 70-143%.

e. Ezek azonos gyógyszercsoportba tartozó gyógyszerek, amelyeknél hasonló interakciókra lehet számítani.

f. Az atazanavir/ritonavir + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát vagy darunavir/ritonavir + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát és a Harvoni váltakozó (12 órás különbséggel) alkalmazása hasonló eredményeket adott.

g. Ezt a vizsgálatot két másik, közvetlenül ható antivirális szer jelenlétében végezték.

h. Biológiai egyenértékűség/egyenértékűség határa 80-125%.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Amennyiben a Harvoni-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, rendkívül ügyelni kell a terhesség megelőzésére a nőbetegeknél, illetve a férfibetegek nőpartnereinél. A ribavirinnek kitett összes állatfaj esetében jelentős teratogén és/vagy embriocid hatást igazoltak. Fogamzóképes korban lévő nőknek

vagy férfi partnereiknek a hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt, illetve a kezelés végét követően, a ribavirin Alkalmazási előírásában javasolt időtartamig. További információért lásd a ribavirin Alkalmazási előírását.

Terhesség

A ledipasvir, a szofosbuvir vagy a Harvoni terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre, illetve korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt káros hatásokat reprodukzív toxicitás tekintetében. Ledipasvir vagy szofosbuvir esetében patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg a magzati fejlődésre gyakorolt jelentős hatásokat. Ugyanakkor patkányoknál nem lehetett teljes mértékben megbecsülni a szofosbuvir esetében az ajánlott klinikai adag melletti humán expozícióhoz viszonyított expozíciós túréshatárt (lásd 5.3 pont).

A Harvoni alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a ledipasvir vagy a szofosbuvir és metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a ledipasvir és a szofosbuvir metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért a Harvoni alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A Harvoni termékenységre kifejtett hatásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazolták a ledipasvir és a szofosbuvir káros hatását a termékenység tekintetében.

Amennyiben a ribavirint Harvoni-val együtt alkalmazzák, a ribavirin terhesség és szoptatás alatti alkalmazására vonatkozó ellenjavallatok vonatkoznak a betegre (lásd még a ribavirin Alkalmazási előírását).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Harvoni (önmagában vagy ribavirinnel kombinációban alkalmazva) nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a betegek figyelmét fel kell arra hívni, hogy a ledipasvir/szofosbuvir kombinációval kezelt betegeknél gyakrabban fordult elő fáradtság, mint a placebóval kezelteknél.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A ledipasvir/szofosbuvir biztonságosságának értékelése három III. fázisú klinikai vizsgálat összesített adatain alapul, melyek során 215, 539, illetve 326 beteg kapott sorrendben 8, 12, illetve 24 héten át ledipasvir/szofosbuvir kombinációt, valamint 216, 328, illetve 328 beteg kapott sorrendben 8, 12, illetve 24 héten át ledipasvir/szofosbuvir + ribavirin kombinációt. Ezekben a vizsgálatokban nem volt kontrollcsoport, amely nem kapott ledipasvir/szofosbuvir kombinációt. A további adatok a ledipasvir/szofosbuvir (12 hetes) és a placebo biztonságosságának kettős-vak összehasonlítását foglalják magukba, melyet 155, cirrhoticus beteg bevonásával végeztek.

Azon betegek hányada, akik mellékhatás miatt véglegesen megszakították a kezelést, a 8, 12, illetve 24 héten át ledipasvir/szofosbuvir kombinációval kezelt betegek között sorrendben 0%, < 1%,

illetve 1%, míg a 8, 12, illetve 24 héten át ledipaszvír/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelésben részesülő betegek között sorrendben < 1%, 0%, illetve 2% volt.

Klinikai vizsgálatokban a fáradtság és a fejfájás gyakoribb volt a ledipaszvír/szofoszbuvir kombinációval kezelt betegeknél, mint a placebóval kezeltéknél. A ledipaszvír/szofoszbuvir és ribavirin együttes vizsgálatok a ledipaszvír/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs terápiára jelentkező leggyakoribb gyógyszer mellékhatások megfeleltek a ribavirin ismert biztonságossági profiljának, anélkül, hogy a várt gyógyszer mellékhatások gyakorisága vagy súlyossága növekedett volna.

Az alkalmazott Harvoni-kezelés során az alábbi gyógyszer mellékhatásokat észlelték (4. táblázat). A mellékhatások az alábbiakban kerültek felsorolásra szervrendszerek és gyakoriság szerint. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), illetve nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

4. táblázat: A Harvoni-terápia során jelentkező mellékhatások

Gyakoriság	Harvoni
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	Fejfájás
<i>Általános tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	Fáradtság

Gyermekek

A Harvoni biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A legnagyobb dokumentált adag a ledipaszvír esetében naponta kétszer 120 mg volt 10 napon keresztül, a szofoszbuvir esetében pedig 1200 mg-os egyszeri adag. Ezekben az egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg kellemetlen hatást ezeknél a dóziszinteknél, míg a mellékhatások hasonló gyakorisággal és súlyossággal fordultak elő, mint a placebóval kezelt csoportokban. A nagyobb adagok hatásai nem ismeretesek.

A Harvoni túladagolásának nincsen specifikus ellenszere. Ha túladagolás történik, akkor a betegnél monitorozni kell a toxicitásra utaló jeleket. A Harvoni túladagolásának kezelése általános, tüneti intézkedésekből áll, beleértve az élettani paraméterek monitorozását és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Hemodialízis valószínűleg nem eredményezi a ledipaszvír jelentős mértékű eltávolítását, mert az nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez. Hemodialízissel a szofoszbuvir elsődleges keringő metabolitja, a GS-331007 hatékonyan eltávolítható, az extrakciós arányszám 53%.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Közvetlenül vírusra ható szerek, ATC kód: még nincs meghatározva

Hatásmechanizmus

A ledipaszvír egy HCV inhibitor, ami az RNS-replikációban és a HCV virion összeépülésében egyaránt nélkülözhetetlen HCV NS5A protein ellen irányul. A ledipaszvír általi NS5A gátlás

biokémiai igazolása jelenleg nem lehetséges, ugyanis az NS5A-nak nincsen enzimatis funkciója. Az *in vitro* rezisztenciaszelekciós és keresztrezisztencia vizsgálatok azt mutatják, hogy a ledipasvir hatásmechanizmusának támadáspontja az NS5A.

A szofoszbuvir a vírus replikációjához elengedhetetlen HCV NS5B RNS-függő RNS-polimerázának pángenotípusos inhibitora. A szofoszbuvir egy nukleotid *prodrug*, amely intracelluláris metabolizmuson megy keresztül. Ennek során farmakológiailag aktív uridin-analóg-trifoszfát (GS-461203) képződik, amelyet az NS5B-polimeráza képes a HCV RNS-be beépíteni, és ezután láncterminátorként viselkedik. A GS-461203 (a szofoszbuvir aktív metabolitja) nem gátolja a humán DNS- és RNS-polimerázokat sem, és a mitokondriális RNS-polimerázokat sem.

Antivirális hatás

A klinikai izolátumokból származó, NS5A és NS5B szekvenciákat kódoló teljes hosszúságú vagy kiméra replikonok ellen a ledipasvir és szofoszbuvir EC_{50} -értékei az 5. táblázatban szerepelnek. A 40%-os humán szérum jelenléte nem volt hatással a szofoszbuvir anti-HCV aktivitására, viszont 12-szeres csökkenést okozott a ledipasvir anti-HCV aktivitásában az 1a genotípusú HCV replikonokkal szemben.

5. táblázat: A ledipasvir és szofoszbuvir kiméra replikonok elleni hatása

Relikonok genotípusa	Ledipasvir aktivitása (EC_{50} , nM)		Szofoszbuvir aktivitása (EC_{50} , nM)	
	Stabil replikonok	NS5A tranziens replikonok Medián (tartomány) ^a	Stabil replikonok	NS5B tranziens replikonok Medián (tartomány) ^a
1a genotípus	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
1b genotípus	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
2a genotípus	21-249	-	50	29 (14-81)
2b genotípus	16-530 ^b	-	15 ^b	-
3a genotípus	168	-	50	81 (24-181)
4a genotípus	0,39	-	40	-
4d genotípus	0,60	-	-	-
5a genotípus	0,15 ^b	-	15 ^b	-
6a genotípus	1,1 ^b	-	14 ^b	-
6e genotípus	264 ^b	-	-	-

a. Betegizolátumokból származó, NS5A-t vagy NS5B-t hordozó tranziens replikonok.

b. A 2b, 5a, 6a és 6e genotípusokból származó NS5A géneket hordozó kiméra replikonokat a ledipasvir vizsgálatához használták, míg a 2b, 5a vagy 6a genotípusokból származó NS5B géneket hordozó kiméra replikonokat a szofoszbuvir vizsgálatához használták.

Rezisztencia

Sejtkultúrában

A ledipasvirral szemben csökkent érzékenységu HCV replikonokat szelektáltak sejtkultúrában az 1a és 1b genotípusokra. A ledipasvirral szembeni csökkent érzékenység mind az 1a, mind az 1b genotípus esetében az NS5B primer Y93H szubsztitúciójával társult. Ezenkívül az 1a genotípusú replikonokban Q30E szubsztitúció alakult ki. Az NS5A rezisztenciával társuló variánsok (*resistance-associated variants*, RAV-ok) szubsztitúció irányított mutagenézise azt mutatta, hogy a ledipasvir érzékenységben > 100-≤ 1000-szeres változást okozó szubsztitúciók az 1a genotípus esetében a Q30H/R, L31I/M/V, P32L és Y93T, az 1b genotípus esetében pedig a P58D és Y93S; a > 1000-szeres változást okozó szubsztitúciók az 1a genotípus esetében az M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S, az 1b genotípus esetében pedig az A92K és Y93H.

A szofoszbuvirral szemben csökkent érzékenységu HCV replikonokat szelektáltak sejtkultúrában, többféle genotípusra, köztük az 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a és 6a genotípusokra. A szofoszbuvirral szembeni csökkent érzékenység mindegyik vizsgált replikon genotípus esetében az NS5B primer S282T szubsztitúciójával társult. Az S282T szubsztitúció irányított mutagenézise a 8 genotípusból származó replikonok esetében a szofoszbuvirral szembeni érzékenység 2-18-szoros csökkenését eredményezte, és 89-99%-kal csökkentette a vírusreplikációs kapacitást a megfelelő vad típusához viszonyítva.

Klinikai vizsgálatokban

A III. fázisú vizsgálatok során ledipasvir/szofoszbuvir-kezelésben részesült betegek adatait tartalmazó összevont elemzésben 37 beteg (29 1a genotípusú és 8 1b genotípusú) volt alkalmas rezisztenciaelemzésre virológiai válasz hiánya vagy a vizsgálati készítmény alkalmazásának idő előtti felfüggesztése, valamint 1000 NE/ml-t meghaladó HCV RNS-érték miatt. A kiindulás utáni NS5A-ra és NS5B-re vonatkozó mélyszekvenálási adatok (a módszer küszöbértéke 1% volt) az NS5A esetében 37-ből 37, az NS5B esetében pedig 37-ből 36 betegnél voltak elérhetőek.

NS5A rezisztenciával társuló variánsokat figyeltek meg 37-ből 29 (29-ből 22 1a genotípusú és 8-ból 7 1b genotípusú), olyan betegről származó kiindulás utáni izolátumokban, akik nem értek el tartós virológiai választ (*sustained virologic response*, SVR). A rezisztenciavizsgálatra alkalmas, 1a genotípusú vírussal fertőzött 29 beteg közül 22 (76%) betegnél állt fenn egy vagy több NS5A RAV a K24, M28, Q30, L31, S38 és Y93 pozíciókban a válasz hiányának megállapításakor, míg a 29-ből a többi 7 betegnél nem észleltek NS5A RAV-okat a válasz hiányának megállapításakor. A leggyakoribb variánsok a Q30R, Y93H és L31M voltak. A rezisztenciavizsgálatra alkalmas, 1b genotípusú vírussal fertőzött 8 beteg közül 7 (88%) betegnél állt fenn egy vagy több NS5A RAV az L31 és Y93 pozícióban a válasz hiányának megállapításakor, míg a 8-ból 1 betegnél nem voltak NS5A RAV-ok a válasz hiányának megállapításakor. A leggyakoribb variáns a Y93H volt. A válasz hiányának megállapításakor NS5A RAV-ot nem hordozó 8 beteg közül 7 beteg kapott 8 hetes (n = 3 ledipasvir/szofoszbuvir; n = 4 ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin) kezelést, 1 beteg pedig 12 héten át kapott ledipasvir/szofoszbuvirt. Fenotípus elemzésekben a válasz hiányának megállapításakor NS5A RAV-okat hordozó betegektől származó, a vizsgálat megkezdése utáni izolátumok a 20-szorostól legalább 243-szorosig (a legmagasabb vizsgált adag) csökkent érzékenységet mutattak a ledipasvirral szemben. A Y93H szubsztitúció irányított mutagenézise az 1a és az 1b genotípusban egyaránt, a Q30R és L31M szubsztitúció pedig az 1a genotípusban eredményezte a ledipasvirral szembeni érzékenység nagyfokú csökkenését (544-szeres és 1677-szeres közötti változás az EC₅₀-ben).

A III. fázisú vizsgálatokban a virológiai választ nem mutató betegektől származó izolátumok egyikében sem mutatták ki az NS5B-ben a szofoszbuvir-rezisztenciával társuló S282T szubsztitúciót. Ugyanakkor egy II. fázisú vizsgálatban (LONESTAR) egy betegnél a ledipasvir/szofoszbuvirral végzett 8 hetes kezelés után a válasz hiányának megállapításakor kimutatták az L31M, Y93H és Q30L típusú NS5A szubsztitúciókkal kombinált NS5B S282T szubsztitúciót. Ezt a beteget azután újabb kezelésben részesítették a ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációval 24 héten át, és a kezelést követően sikerült SVR-t elérni.

A kiindulási rezisztenciával társuló HCV variánsok hatása a kezelés kimenetelére

Elemzéseket végeztek az eleve fennálló kiindulási NS5A RAV-ok és a kezelés kimenetele közötti kapcsolat feltárására. A III. fázisú vizsgálatok összesített elemzésében a betegek 16%-ánál álltak fenn a vizsgálat megkezdésekor NS5A RAV-ok, amelyeket az altípustól függetlenül populációs vagy mélyszekvenálással azonosítottak. A III. fázisú vizsgálatokban relapszust tapasztaló betegek esetében a kiindulási NS5A RAV-ok felülreprezentáltak voltak (lásd „Klinikai hatásosság és biztonságosság”).

A (ribavarin nélküli) ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval végzett, 12 hetes kezelés után, a kezelésben korábban már részesült (ION-2 vizsgálat 1. kar) 4 olyan beteg közül, akiknél a ledipasvir-érzékenységben ≤ 100 -szoros változást okozó kiindulási NS5A RAV-ok voltak jelen, mind a 4 beteg SVR-t ért el. Ugyanezen a kezelési karon a > 100 -szoros változást okozó kiindulási NS5A RAV-okkal rendelkező betegeknél 13 beteg közül 4-nél (31%), míg a semmilyen kiindulási RAV-val nem rendelkező vagy ≤ 100 -szoros változást okozó RAV-okkal rendelkező 95 beteg közül 3-nál (3%) alakult ki relapszus.

A > 100 -szoros változást okozó, és a betegeknél megfigyelt NS5A RAV-ok csoportja a következő szubsztitúciók voltak az 1a genotípusban (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C), illetve az 1b genotípusban (Y93H). A mélyszekvenálással észlelt kiindulási NS5A RAV-ok aránya a nagyon alacsonytól (a teszt határértéke = 1%) a magasig változott (a plazmapopuláció nagy része).

A III. fázisú vizsgálatok során egyetlen betegnél sem mutatták ki a kiindulási NS5B-szekvenciában a szofoszbuvir-rezisztenciával társuló S282T szubsztitúciót populációs vagy mélyszekvenálással. Az

NS5B nukleozid inhibitorokkal szembeni rezisztenciával társuló kiindulási variánsokkal rendelkező mind a 24 betegnél (n = 20 betegnél L159F+C316N; n = 1 betegnél L159F; és n = 3 betegnél N142T) sikerült SVR-t elérni.

Keresztrezisztencia

A ledipaszvír teljes mértékben aktív volt az NS5B-ben kialakult, szofoszbuvír rezisztenciával társuló S282T szubsztitúcióval szemben, míg az NS5A-ban bekövetkezett, ledipaszvír rezisztenciával társuló összes szubsztitúció teljes mértékben érzékeny volt szofoszbuvírra. A szofoszbuvír és a ledipaszvír egyaránt teljes mértékben aktív volt a más hatásmechanizmussal rendelkező, közvetlen hatású vírusellenes szerekkel, úgymint az NS5B nem-nukleozid típusú inhibitoraival és NS3 proteáz inhibitorokkal szembeni rezisztenciát eredményező szubsztitúciókkal szemben is. A ledipaszvírral szembeni rezisztenciát okozó NS5A szubsztitúciók csökkenthetik más NS5A inhibitorok antivirális aktivitását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Harvoni (ledipaszvír [LDV]/szofoszbuvír [SOF]) hatásosságát három nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat során értékelték, amelyekből összesen 1950, 1-es genotípusú hepatitis-C vírus által okozott CHC-ben szenvedő betegről állnak rendelkezésre adatok. A három III. fázisú vizsgálat közé egy nem cirrhoticus, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálat (ION-3); egy cirrhoticus és nem cirrhoticus, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálat (ION-1); valamint egy olyan cirrhoticus és nem cirrhoticus betegekkel végzett vizsgálat (ION-2) tartozott, akiknél sikertelen volt a korábbi, interferon alapú terápia, a HCV proteáz gátlót tartalmazó terápiákat is beleértve. Ezekben a vizsgálatokban a betegeknek kompenzált májbetegségük volt. Mind a három III. fázisú vizsgálat során a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott ledipaszvír/szofoszbuvír hatásosságát értékelték.

A kezelés időtartama mindegyik vizsgálat esetében állandó volt. A klinikai vizsgálatok során a szérumban HCV RNS-szintjét a High Pure Systemhez való COBAS TaqMan HCV módszerrel (2.0-ás változat) mérték. A vizsgálat alsó méréshatára (*lower limit of quantification*, LLOQ) 25 NE/ml volt. A HCV gyógyulási arány meghatározásához alkalmazott elsődleges végpont az SVR volt, amely a meghatározás szerint az LLOQ alatti HCV RNS-szintet jelentett a kezelés befejezése után 12 héttel vizsgálva.

Korábban kezelésben nem részesült felnőttek, cirrhosis nélkül – ION-3 (0108-as vizsgálat) – 1-es genotípus

Az ION-3 során a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott ledipaszvír/szofoszbuvírral végzett 8 hetes kezelést, valamint a ledipaszvír/szofoszbuvírral végzett 12 hetes kezelést értékelték korábban kezelésben nem részesült, 1-es genotípusú vírus által okozott CHC-fertőzésben szenvedő, nem cirrhoticus betegek esetében. A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a három kezelési csoport egyikébe, és a HCV genotípusa (1a, illetve 1b) alapján rétegezték.

6. táblázat: Az ION-3 vizsgálat kiindulási jellemzői

A betegek jellemzői	LDV/SOF 8 hét (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 hét (n = 216)	LDV/SOF 12 hét (n = 216)	ÖSSZESEN (n = 647)
Kor (év): medián (tartomány)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Nem: Férfi	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Rassz: Fekete bőrű/ afrikai amerikai	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Fehérbőrű	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
1a genotípus	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^a
1L28BCC genotípus	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>FibroTesttel meghatározott Metavir-pontszám^b</i>				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Nem értelmezhető	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a. A 8 hetes LDV/SOF kezelési karon egy betegnél nem igazoltak 1-es genotípus altípust.

b. A FibroTest nem hiányzó eredményeit a következők szerint ültetik át Metavir-pontszámokra: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

7. táblázat: Válaszarányok az ION-3 vizsgálatban

	LDV/SOF 8 hét (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 hét (n = 216)	LDV/SOF 12 hét (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Kimenetel SVR-t nem mutató betegeknél</i>			
Virologiai válaszhiány ^a a kezelés során	0/215	0/216	0/216
Relapszus ^a	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Egyéb ^b	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Genotípus</i>			
1a genotípus	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
1b genotípus	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknél a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

b. Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

A ribavirin nélkül alkalmazott 8 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés nem volt kevésbé előnyös, mint a ribavirinnel együtt alkalmazott 8 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés (kezelési különbség: 0,9%; 95%-os konfidencia-intervallum -3,9%-5,7%), illetve a 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés (kezelési különbség: -2,3%; 97,5%-os konfidencia intervallum: -7,2-3,6%). A 6 millió NE/ml alatti kiindulási HCV RNS értékkel rendelkező betegek között az SVR 97% (119/123) volt 8 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés és 96% (126/131) 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés esetén.

8. táblázat: Relapszus-arányok az ION-3 vizsgálatban a kiindulási jellemzőkre, virológia válasz hiányát mutató populáció szerint lebontva

	LDV/SOF 8 hét (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 hét (n = 210)	LDV/SOF 12 hét (n = 211)
<i>Nem</i>			
Férfi	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Nő	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>IL28 genotípus</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Nem-CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>Kiindulási HCV RNS^d</i>			
HCV RNS < 6 millió NE/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNS ≥ 6 millió NE/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Kizárták azokat a betegeket, akik a követés során lemorzsolódtak vagy visszavonták a belegegyezésüket.

a. A HCV RNS értékeket a Roche TaqMan próbával határozták meg; az egyes betegek HCV RNS értéke vizitről vizitre változhat.

Korábban kezelésben nem részesült felnőttek cirrhosisal vagy anélkül – ION-1 (0102-es vizsgálat) – 1-es genotípus

Az ION-1 egy randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melynek során a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott 12 és 24 hetes ledipaszir/szofoszbuvir-kezelést értékelték 865, korábban kezelésben nem részesült, 1-es genotípusú hepatitis-C vírus által okozott CHC-ben szenvedő betegek, köztük cirrhotikus betegek esetében (1:1:1:1 arányban randomizált). A randomizáció során rétegzést végeztek a cirrhosis jelenléte, illetve hiánya, valamint a HCV genotípusa (1a, illetve 1b) alapján.

9. táblázat: Az ION-1 vizsgálat demográfiai és kiindulási jellemzői

A betegek jellemzői	LDV/SOF 12 hét (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 hét (n = 217)	LDV/SOF 24 hét (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 hét (n = 217)	ÖSSZESEN (n = 865)
Kor (év): medián (tartomány)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Nem: Férfi	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Rassz: Fekete bőrű/ afrikai amerikai	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Fehér bőrű	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
1a genotípus ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
IL28CC genotípus	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Fibro Testtel meghatározott Metavir-pontszám^b</i>					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Nem értelmezhető	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a. A 12 hetes LDV/SOF kezelési karon két, a 12 hetes LDV/SOF + RBV kezelési karon egy, a 24 hetes LDV/SOF kezelési karon két, és a 24 hetes LDV/SOF+RBV kezelési karon két beteg esetében nem igazoltak 1-es genotípus altípust.

b. A FibroTest nem hiányzó eredményeit a következők szerint ültetik át Metavir-pontszámokra: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

10. táblázat: Válaszarányok az ION-1 vizsgálatban

	LDV/SOF 12 hét (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 hét (n = 217)	LDV/SOF 24 hét (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 hét (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Eredmény az SVR nélküli betegekénél</i>				
Virologiai válaszhiány a kezelés során	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Relapszus ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Egyéb ^c	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>SVR arányok a kiválasztott alcsoportokban</i>				
<i>Genotípus</i>				
1a genotípus	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
1b genotípus	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Cirrhosis^d</i>				
Nem	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Igen	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a. Egy beteget kizártak a 12 hetes LDV/SOF kezelési karról, és egy másik beteget a 24 hetes LDV/SOF+RBV karról, mivel mindkét beteg 4-es genotípusú vírus által okozott CHC-fertőzésben szenvedett.

b. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

c. Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

d. A hiányzó cirrhosis státuszú betegeket ebből az alcsoportelemzésből kizárták.

Korábban már kezelt felnőttek cirrhosisal vagy anélkül – ION-2 (0109-es vizsgálat – 1-es genotípus
Az ION-2 egy randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melynek során a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott 12 vagy 24 hetes ledipaszir/szofoszbuvir-kezelést értékelték (1:1:1:1 arányban randomizált), cirrhoticus vagy nem cirrhoticus, 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek esetében, akiknél sikertelen volt a korábbi, interferon alapú terápia, a HCV proteáz gátlót tartalmazó terápiákat is beleértve. A randomizáció során rétegzést végeztek a cirrhosis jelenléte, illetve hiánya, a HCV genotípusa (1a, illetve 1b), valamint a korábbi HCV-terápiára adott válasz (relapszus/áttörés, illetve nincs válasz) alapján.

11. táblázat: Az ION-2 vizsgálat demográfiai és kiindulási jellemzői

A betegek jellemzői	LDV/SOF 12 hét (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 hét (n = 111)	LDV/SOF 24 hét (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 hét (n = 111)	ÖSSZESEN (n = 440)
Kor (év): medián (Tartomány)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Nem: Férfi	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Rassz: Fekete bőrű/ afrikai amerikai	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Fehér bőrű	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
1a genotípus	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Korábbi HCV-kezelés</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
HCV proteáz gátló + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a
IL28CC genotípus	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>FibroTesttel próbával meghatározott Metavir-pontszám^b</i>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Nem értelmezhető	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a. A 24 hetes LDV/SOF kezelési karon egy betegnél, és a 24 hetes LDV/SOF+RBV kezelési karon egy betegnél sikertelen volt a korábbi nem pegilált interferon alapú terápia.

b. A FibroTest nem hiányzó eredményeit a következők szerint ültetik át Metavir-pontszámokra: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

12. táblázat: Válaszarányok az ION-2 vizsgálatban

	LDV/SOF 12 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 hét (n = 111)	LDV/SOF 24 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 hét (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Eredmény az SVR nélküli betegeknel</i>				
Virologiai válaszhiánya a kezelés során	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Relapszus ^a	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Egyéb ^b	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>SVR arányok a kiválasztott alcsoportokban</i>				
<i>Genotípus</i>				
1a genotípus	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
1b genotípus	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Cirrhosis</i>				
Nem	95% (83/87)	100% (88/88) ^c	99% (85/86) ^c	99% (88/89)
Igen ^d	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Korábbi HCV-kezelés</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV proteázinhibitor + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a. A relapszus nevezőjét azoknak a betegeknek a száma képezi, akiknél a kezelés alatti utolsó értékelés során a HCV RNS-szint < LLOQ volt.

b. Az egyébbe tartoznak azok a betegek, akiknél nem sikerült SVR-t elérni, de nem teljesítették a virológiai válasz hiánya kritériumait (pl. a követés során lemorzsolódtak).

c. A hiányzó cirrhosis státuszú betegeket kizárták ebből az alcsoportelemzésből.

d. Metavir-pontszám=4 vagy Ishak-pontszám ≥ 5 a májbiopszia alapján, vagy a FibroT est pontszáma > 0,75 és (APRI) > 2.

A 13. táblázat mutatja be 12 hetes (ribavirinnel vagy anélkül végzett) kezelés relapszus-arányait a kiválasztott alcsoportokban (lásd az előző „A kiindulási rezisztenciával társuló HCV variánsok hatása a kezelés kimenetelére” című pontot is). A nem cirrhoticus betegeknel csak kiindulási NS5A RAV-ok jelenléte és ribavirin nélküli ledipasvir/szofoszbuvir-kezelés esetében fordult elő relapszus. Cirrhoticus betegeknel mindkét terápia mellett, és kiindulási NS5A RAV-ok hiányában és jelenlétében is előfordult relapszus.

13. táblázat: Relapszus-arányok a kiválasztott alcsoportokban az ION-2 vizsgálatban

	LDV/SOF 12 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 hét (n = 111)	LDV/SOF 24 hét (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 hét (n = 111)
Reszponderek száma a kezelés végén	108	111	109	110
<i>Cirrhosis</i>				
Nem	5% (4/86) ^a	0% (0/88) ^b	0% (0/86) ^b	0% (0/88)
Igen	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Kiindulási NS5A rezisztenciával társuló szubsztitúciók jelenléte</i>				
Nem	3% (3/91) ^d	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^f
Igen	24% (4/17) ^e	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a. Ez a 4, nem cirrhoticus, relapszust mutató beteg mind kiindulási NS5A rezisztenciához társuló polimorfizmusokkal rendelkezett.

b. A hiányzó cirrhosis státuszú betegeket kizárták ebből az alcsoportelemzésből.

c. Az elemzésbe (melyet mélyszekvenálással végeztek) bevontak NS5A rezisztenciához társuló polimorfizmusokat, amelyek > 2,5-szeres változást idéztek elő az EC₅₀ értékben (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L311/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T és Y93C/F/H/N/S az 1a genotípusú, és L311/F/M/V, P32L, P58D, A92K, valamint Y93C/H/N/S az 1b genotípusú HCV-fertőzés esetében).

d. Ebből a 3 betegből 3-nak volt cirrhosisa.

e. Ebből a 4 betegből egynek sem volt cirrhosisa.

f. Egy betegnél, akinél a kezelés végére az LLOQ alatti vírusterhelést sikerült elérni, hiányzott a kiindulási NS5A-ra vonatkozó adat, ezért a beteget kizárták az elemzésből.

Egyidejű HCV/HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek – ERADICATE

Az ERADICATE egy nyílt elrendezésű, 1-es genotípusú vírus által okozott CHC-ben szenvedő és egyidejűleg HIV-vírussal fertőzött 50 beteg 12 hetes ledipasvir/szofoszbuvir-kezelésének

kiértékelésére végzett vizsgálat volt. A betegek közül senki sem részesült korábban HCV elleni terápiában és nem volt cirrhosisuk, a betegek 26%-a (13/50) nem részesült korábban HIV elleni antiretrovirális kezelésben, és a betegek 74%-a (37/50) kapott egyidejűleg HIV elleni antiretrovirális kezelést. Az időközi elemzés időpontjában 40 beteg érte el a kezelés utáni 12. hetet, és az SVR12 98% (39/40) volt.

Májtranszplantációra váró és májtranszplantáción átesett betegek – SOLAR-1 (lásd még 4.4 pont)

A SOLAR-1 egy nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálat, melynek során a 12 és 24 hetes ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációs kezelést értékelik olyan 1-es vagy 4-es genotípusú vírus által okozott CHC-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek előrehaladott májbetegségük van és/vagy májtranszplantáción estek át. Hét betegpopulációt értékelnek (dekompenzált cirrhosisban szenvedő [CPT B és C], transzplantáció előtt álló betegek; transzplantáción átesett, cirrhosisban nem szenvedő betegek; transzplantáción átesett CPT A betegek; transzplantáción átesett CPT B betegek; transzplantáción átesett CPT C betegek; transzplantáción átesett fibrotizáló cholestaticus hepatitisben szenvedő betegek).

A SOLAR-1 vizsgálatból származó előzetes adatok magukba foglalják az összes kezelési csoportból származó, 1-es genotípusú vírussal fertőzött összesen 302 beteg időközi SVR adatait, köztük 4, fibrotizáló cholestaticus hepatitisben szenvedő beteg korlátozott számú SVR adatát is. Dekompenzált cirrhosisban (CPT B vagy C) szenvedő betegeknél a ledipasvir/szofoszbuvir+ribavirin kombinációval mindkét vizsgált kezelési időtartam (12 vagy 24 hét) alkalmazásával megközelítőleg 90%-os SVR4 arányt sikerült elérni. A májtranszplantáción átesett, dekompenzált májbetegségben nem szenvedő betegek esetében az SVR4 arány > 95% volt. A fibrotizáló cholestaticus hepatitisben szenvedő betegek közül mind a 4 betegnél sikerült SVR4-et elérni.

Klinikai hatásosság és biztonságosság a 3-as genotípusnál (lásd még 4.4 pont)

Egy II. fázisú, nyílt elrendezésű vizsgálatban a ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott ledipasvir/szofoszbuvir biztonságosságát és hatásosságát értékelték 51, korábban nem kezelt, 3-as genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő, cirrhoticus vagy nem cirrhoticus beteg esetében. A betegeket ledipasvir/szofoszbuvir kombinációval (n = 25) vagy ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációval (n = 26) kezelték 12 héten át. Az SVR12 arány 64% (16/25) volt a ledipasvir/szofoszbuvir, és 100% (26/26) a ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kezelési csoportban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság a 4-es genotípusnál (lásd még 4.4 pont)

Az ION-1 vizsgálatba két, 4d genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő beteget vontak be. Az egyik beteg 12 héten át ledipasvir/szofoszbuvir-kezelést kapott; a másik ledipasvir/szofoszbuvir + ribavirin kombinációját kapta 24 héten át. Mindkét betegnél sikerült SVR12-t elérni. Egy másik, a ledipasvir/szofoszbuvir 12 hetes alkalmazását értékelő, II. fázisú vizsgálatban 21, 4-es genotípussal fertőzött beteget kezelnek. A kezelés utáni 12. heti adatok 5 beteg esetében állnak rendelkezésre: mind az 5 betegnél sikerült SVR12-t elérni. A ledipasvir és a szofoszbuvir a 4-es genotípusú vírusreplikonokban *in vitro* antivirális aktivitást mutatott (lásd feljebb „Antivirális hatás”).

Klinikai hatásosság és biztonságosság egyéb genotípusoknál

Jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok a ledipasvir/szofoszbuvir biztonságosságáról és hatásosságáról 2-es, 5-ös vagy 6-os genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő betegek esetében.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a ledipasvir/szofoszbuvir vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a krónikus hepatitis C kezelésének vonatkozásában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ledipasvir/szofoszbuvir HCV-fertőzött betegeknél történt orális alkalmazását követően a ledipasvir medián plazma csúcskoncentrációját az adag alkalmazása után 4,0 órával mérték. A

szofoszbuvir gyorsan felszívódott, medián plazma csúskoncentrációját az adag alkalmazása után ~ 1 órával mérték. A GS-331007 medián plazma csúskoncentrációját az adag alkalmazása után 4 órával mérték.

HCV-fertőzött betegeknél végzett populáció-farmakokinetikai elemzés alapján a dinamikus egyensúlyi állapotú AUC_{0-24} -értékek mértani átlaga a ledipaszvír (n = 2113) esetében 7290, a szofoszbuvir (n = 1542) esetében 1320, míg a GS-331007 (n = 2113) esetében 12 000 ng•h/ml volt. A dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} a ledipaszvír esetében 323, a szofoszbuvir esetében 618, míg a GS-331007 esetében 707 ng/ml volt. A szofoszbuvir és a GS-331007 AUC - és C_{max} -értékei egészséges felnőtt vizsgálati alanyok, valamint a HCV-fertőzött betegek esetében hasonlóak voltak. HCV-fertőzött betegeknél a ledipaszvír AUC -értéke 24%-kal, C_{max} -értéke pedig 32%-kal volt alacsonyabb, mint egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál (n = 191). A ledipaszvír AUC -értéke a 3-100 mg-os dózistartományban a dózissal arányos. A szofoszbuvir és a GS-331007 AUC -értékei a 200-400 mg-os dózistartományban a dózissal közel arányosak.

Ételek hatása

Az éhgyomri állapothoz képest a ledipaszvír/szofoszbuvir egyszeri adagjának közepes zsírtartalmú, vagy magas zsírtartalmú étellel való bevétele körülbelül kétszeresére emelte a szofoszbuvir AUC_{0-inf} -értékeit, de nem befolyásolta jelentősen a szofoszbuvir C_{max} -értékeit. A GS-331007- és ledipaszvír-expozíció egyik ételtípus mellett sem változott. A Harvoni étkezésektől függetlenül alkalmazható.

Eloszlás

A ledipaszvír több mint 99,8%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez. Egészséges alanyoknál a [^{14}C]-ledipaszvír egyszeri, 90 mg-os adagjának alkalmazásakor a [^{14}C]-hez köthető radioaktivitás vér-plazma aránya 0,51 és 0,66 között mozgott.

A szofoszbuvir körülbelül 61-65%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez, és a kötődés az 1-20 $\mu\text{g/ml}$ -es koncentrációtartományban független a gyógyszer koncentrációjától. A GS-331007 fehérjekötődése minimális volt a humán plazmában. Egészséges alanyoknál a [^{14}C]-szofoszbuvir egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazásakor a [^{14}C]-hez köthető radioaktivitás vér-plazma aránya 0,7-nek adódott.

Biotranszformáció

In vitro a ledipaszvír humán CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4 általi metabolizmusát nem volt kimutatható. Ismeretlen mechanizmussal zajló lassú oxidatív metabolizmus jeleit figyelték meg. A [^{14}C]-ledipaszvír egyszeri, 90 mg-os adagjának alkalmazásakor a szisztémás expozíciót szinte kizárólag (> 98%) a kiindulási gyógyszervegyület tette ki. A székletben a változatlan formában lévő ledipaszvír a fő entitás.

A szofoszbuvir nagy mértékben metabolizálódik a májban, amelynek eredményeként a farmakológiailag aktív nukleozid analóg trifoszfát GS-461203 képződik. Az aktív metabolitot nem figyelték meg. A metabolikus aktivációs útvonal a molekula karboxil-észter csoportját érintő, a humán katepszin A vagy karboxilészteráz 1 által katalizált szakaszos hidrolízisből, valamint a hisztidin triád nukleotid-kötő protein 1 által katalizált foszforamidát hasításból, majd a pirimidin nukleotid-bioszintézisének útvonalán történő foszforilációból áll. A defoszforiláció eredményeképpen a nukleozid metabolit GS-331007 képződik, amely hatékonyan már nem refoszforilálható, és *in vitro* körülmények között hiányzik az anti-HCV aktivitása. A ledipaszvír/szofoszbuvir esetében a GS-331007 teszi ki a szisztémás expozíció mintegy 85%-át.

Elimináció

A [^{14}C]-ledipaszvír egyszeri, 90 mg-os orális adagjának alkalmazását követően [^{14}C]-radioaktivitás átlagos teljes visszanyerése a székletben és a vizeletben 87%-os volt, a radioaktív dózis nagy részét (86%-át) a székletből lehetett visszanyerni. A székletbe változatlan formában kiválasztódott ledipaszvír a beadott dózis körülbelül 70%-át, az M19 oxidatív metabolit pedig a dózis 2,2%-át tette ki. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az elimináció fő útja a változatlan formában lévő ledipaszvír epén keresztül történő kiválasztódása, míg a vesén keresztüli kiválasztódás kisebb jelentőségű anyagcsereút

(körülbelül 1%). Egészséges önkénteseknél a ledipaszvír/szofoszbuvír éhgyomri alkalmazását követően a ledipaszvír terminális felezési idejének mediánja 47 óra volt.

A [¹⁴C]-szofoszbuvír egyszeri, orális adagjának alkalmazását követően az adag átlagos teljes visszanyerése nagyobb volt 92%-nál, amelyből körülbelül 80% a vizeletben, 14% a székletben, míg 2,5% a kilélegzett levegőben volt megtalálható. A szofoszbuvír vizeletből visszanyert adagjának döntő többsége a GS-331007 (78%) metabolit, míg 3,5%-a volt a szofoszbuvír. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a vesén keresztül történő kiválasztás a GS-331007 fő eliminációs útvonala, és a vegyület nagy része aktív szekréció útján választódik ki. A ledipaszvír/szofoszbuvír alkalmazását követően a szofoszbuvír terminális felezési idejének mediánja 0,5 óra, míg a GS-331007-é 27 óra.

Sem a ledipaszvír, sem a szofoszbuvír nem szubsztrátja a májba való felvételért felelős organikus kation transzporter (OCT)1-nek, organikus anion-transzporter polipeptidnek (OATP) 1B1 vagy OATP1B3 transzportereknek. A GS-331007 nem szubsztrátja a vesetranszportereknek, beleértve az organikus anion transzporter (OAT) 1-t, OAT3-t és az OCT2-t.

A ledipaszvír/szofoszbuvír más gyógyszerekre gyakorolt potenciális hatása *in vitro*

A klinikailag elért koncentrációk mellett a ledipaszvír nem inhibitora a hepaticus transzportereknek, beleértve az OATP 1B1 vagy 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 transzportereket, a multidrug és toxin extrúziós transzporter (MATE) 1-t, a multidrug rezisztencia protein (MRP) 2-t vagy az MRP 4-et. A szofoszbuvír és a GS-331007 nem inhibitorai a P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 gyógyszertranszportereknek és a GS-331007 nem inhibitora az OAT1-nek, OCT2-nek és a MATE1-nek.

A szofoszbuvír és GS-331007 nem inhibitorai vagy induktorai a CYP-nek vagy az uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT) 1A1 enzimeknek.

Farmakokinetika speciális populációk esetében

Rassz és nem

A ledipaszvír, a szofoszbuvír vagy a GS-331007 esetében nem mutattak ki klinikailag releváns farmakokinetikai különbséget a rassz tekintetében. A szofoszbuvír és a GS-331007 tekintetében nem figyeltek meg klinikailag releváns farmakokinetikai különbségeket a nemek között. Nőknél a ledipaszvír AUC-értéke 77%-kal, C_{max}-értéke pedig 58%-kal volt magasabb, mint a férfiaknál, ugyanakkor a nem és a ledipaszvír-expozíció közötti összefüggést nem tekintették klinikailag relevánsnak.

Idősek

A HCV-fertőzött betegek körében végzett populáció-farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az elemzett (18-80 éves) életkortartományban az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a ledipaszvír-, szofoszbuvír- vagy a GS-331007-expozícióra. A ledipaszvír/szofoszbuvír kombinációval végzett klinikai vizsgálatokba 117 olyan beteget vontak be, akik 65 évesek vagy idősebbek voltak.

Vesekárosodás

A ledipaszvír farmakokinetikáját súlyos (a Cockcroft-Gault-képlet alapján eGFR < 30 ml/perc, CrCl medián [tartomány] 22 [17-29] ml/perc) vesekárosodásban szenvedő, HCV-negatív betegeknél vizsgálták a ledipaszvír egyszeri, 90 mg-os adagjának alkalmazását követően. Nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket a ledipaszvír farmakokinetikájában az egészséges és a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek között.

A szofoszbuvír farmakokinetikáját enyhe (eGFR ≥ 50 és < 80 ml/perc/1,73 m²), közepes fokú (eGFR ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m²), súlyos (eGFR < 30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban, illetve hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő, HCV-negatív betegeknél vizsgálták a szofoszbuvír egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazását követően. A normális vesefunkciójú (eGFR > 80 ml/perc/1,73 m²) betegekhez viszonyítva a szofoszbuvír AUC_{0-inf}-értéke 61%-kal volt magasabb az enyhe, 107%-kal a közepes mértékű és 171%-kal a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, míg a GS-331007 AUC_{0-inf}-értéke ugyanezekben a csoportokban sorrendben 55%-kal, 88%-kal és 451%-kal volt magasabb. Normális vesefunkciójú betegekhöz képest az ESRD-ben szenvedő

betegeknél a szofoszbuvir AUC_{0-inf} -értéke 28%-kal volt magasabb, ha a szofoszbuvirt a hemodialízis előtt 1 órával alkalmazták, míg ha a gyógyszert 1 órával a hemodialízis után alkalmazták, akkor ezek az értékek 60%-kal voltak magasabbak. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a GS-331007 AUC_{0-inf} -értéke legalább 10-szeres volt, amikor a szofoszbuvirt-t a hemodialízis előtt 1 órával, és 20-szoros, amikor a hemodialízis után 1 órával alkalmazták. A GS-331007 hatékonyan eltávolítható hemodialízissel, az extrakciós együttható körülbelül 53%. A szofoszbuvir 400 mg-os egyszeri adagjának alkalmazását követően 4 órás hemodialízissel az alkalmazott adag körülbelül 18%-át távolították el. Súlyos vesekárosodásban vagy ESRD-ben szenvedő betegeknél a szofoszbuvir biztonságosságát és hatékonyságát nem értékelték.

Májkárosodás

A ledipaszvír farmakokinetikáját súlyos májkárosodásban (CPT C osztály) szenvedő, HCV-fertőzött betegeknél vizsgálták a ledipaszvír egyszeri, 90 mg-os adagjának alkalmazását követően. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a plazma ledipaszvír-expozíciója (AUC_{inf}) hasonló volt a normális májfunkciójú kontroll betegekéhez. A HCV-fertőzött betegek körében végzett populáció-farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a cirrhosishoz nincsen klinikailag releváns hatása a ledipaszvír-expozícióra.

A szofoszbuvir farmakokinetikáját 400 mg szofoszbuvir 7 napig tartó adagolását követően vizsgálták közepes mértékű és súlyos májkárosodásban (CPT B és C osztály) szenvedő, HCV-fertőzött betegeknél. A normális májfunkciójú betegekhez képest a szofoszbuvir AUC_{0-24} -értéke 126%-kal volt magasabb a közepes mértékű, míg 143%-kal a súlyos májkárosodásban szenvedőknél, míg a GS-331007 AUC_{0-24} -értéke 18, illetve 9%-kal adódott magasabbnak. A HCV-fertőzött betegek körében végzett populáció-farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a cirrhosishoz nincsen klinikailag releváns hatása a szofoszbuvir- és GS-331007-expozícióra.

Testtömeg

Egy populáció-farmakokinetikai elemzés alapján a testtömegnek nincs jelentős hatása a szofoszbuvir-expozícióra. A ledipaszvír-expozíció a testtömeg növekedésével csökkent, de a hatás nem tekinthető klinikailag relevánsnak.

Gyermekek

A ledipaszvír, szofoszbuvir és GS-331007 farmakokinetikáját gyermekgyógyászati betegeknél még nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ledipaszvír

A ledipaszvírral patkányoknál és kutyáknál végzett vizsgálatok során nem észleltek célszervi toxicitást az ajánlott klinikai dózis mellett kialakuló humán expozíció körülbelül 7-szeresének megfelelő AUC -expozíció mellett.

A ledipaszvír nem volt genotoxikus az *in vitro*, illetve az *in vivo* vizsgálatok csoportjában, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás limfociták alkalmazásával, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatok is.

A ledipaszvírral végzett karcinogenitási vizsgálatok folyamatban vannak.

A ledipaszvír nem gyakorolt nemkívánatos hatásokat a párosodásra és a termékenységre. Nőstény patkányoknál a sárgatestek, valamint a beágyazódási helyek átlagos száma kissé csökkent az ajánlott klinikai dózis mellett kialakuló humán expozíció 6-szorosának megfelelő anyai expozíció mellett. A megfigyelhető hatást nem okozó dózisszint mellett a ledipaszvír AUC -expozíciója hímeknél körülbelül 7-szer, nőstényeknél pedig 3-szor magasabb volt az ajánlott klinikai dózis mellett létrejövő humán expozíciónál.

Patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg teratogén hatást a ledipaszvírral végzett fejlődéstudományi vizsgálatok során.

Patkányoknál végzett pre- és posztnatális vizsgálatok során az anyaállatra nézve toxikus dózisonál a fejlődő patkányutódok átlagos testtömegcsökkenést és testtömeg-gyarapodást mutattak, amikor *in utero* (az anyaállatnak beadott adagok útján) vagy a laktáció során (az anyatej útján) az ajánlott klinikai dózis mellett létrejövő humán expozíció 4-szeresének megfelelő anyai expozíciónak voltak kitéve. Az ajánlott klinikai dózis mellett kialakuló humán expozíció 6-szorosának megfelelő anyai expozíció mellett nem észleltek a túlélésre, a testi és viselkedésbeli fejlődésre, valamint a reprodukív teljesítményre gyakorolt hatást az utódoknál.

Laktáló patkányoknál alkalmazva a ledipaszwir – valószínűleg a ledipaszwir tejjel történő kiválasztódása következtében – kimutatható volt a szopós patkányok plazmájában.

Szofoszbuvir

Patkányoknál és kutyáknál ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során az 1:1 arányú diasztereomer keverék nagy dózisa a májat (kutyáknál), a szívet (patkányoknál), illetve az emésztőrendszert (kutyáknál) érintő mellékhatásokat okoztak. Rágcsálókkal végzett vizsgálatok során a szofoszbuvir-expozíciót nem sikerült kimutatni valószínűleg a magas észteráz aktivitás miatt, ugyanakkor a fő metabolit GS-331007 mellékhatásokat okozó dózisú expozíciója 16-szor (patkányoknál), illetve 71-szer (kutyáknál) magasabb volt, mint a 400 mg szofoszbuvir melletti klinikai expozíció. Krónikus toxicitási vizsgálatok során a klinikai expozíciónál 5-ször (patkányoknál), illetve 16-szor (kutyáknál) magasabb expozíció mellett nem figyeltek meg máj- vagy szívproblémákat. A 2 éves karcinogénitási vizsgálatok során a klinikai expozíciónál 17-szer (egereknél), illetve 9-szer (patkányoknál) magasabb expozíció mellett nem figyeltek meg máj- vagy szívproblémákat.

A szofoszbuvir nem volt genotoxikus az *in vitro*, illetve az *in vivo* vizsgálatok csoportjában, amelybe beletartozott a bakteriális mutagenitás, a kromoszóma-aberrációk vizsgálata humán perifériás limfociták alkalmazásával, valamint az *in vivo* egér mikronukleusz vizsgálatok is.

Egerekkel és patkányokkal végzett karcinogénitási vizsgálatok utaltak karcinogén potenciálra az egerek esetében napi 600 mg/kg-ig patkányok esetében pedig napi 750 mg/kg-ig terjedő dózisokban alkalmazott szofoszbuvir esetében. Ezen vizsgálatok során a GS-331007-expozíció elérte a 400 mg szofoszbuvir melletti klinikai expozíció 17-szeresét (egereknél), illetve 9-szeresét (patkányoknál).

A szofoszbuvirnak patkányoknál nem volt hatása az embriofötális életképességre vagy a termékenységre, valamint patkányokkal és nyulakkal végzett fejlődési vizsgálatok során nem bizonyult teratogénnek. A patkányok utódainak viselkedésére, reprodukciójára vagy fejlődésére gyakorolt káros hatásokat nem jelentettek. Nyulakkal végzett vizsgálatok során a szofoszbuvir-expozíció a várt klinikai expozíció 6-szorosa volt. Patkányokkal végzett vizsgálatok során a szofoszbuvir-expozíciót nem lehetett megállapítani, de a fő humán metabolit alapján az expozíciós tűréshatárok körülbelül 5-ször magasabbak voltak a 400 mg szofoszbuvir melletti klinikai expozíciónál.

A szofoszbuvir-származékok vemhes patkányokban átjutottak a placentán, illetve szoptató patkányoknál átjutottak a tejbe.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kopovidon

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Polivinil-alkohol

Titán-dioxid

Makrogol 3350

Talkum

Sunset yellow FCF alumínium lakk (E110)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Harvoni tableta polipropilén gyermekbiztos zárással rendelkező, 28 darab filmtablettát, szilikagél nedvességmegkötőt és poliészter tekercset tartalmazó, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályban kerül forgalomba.

Az alábbi kiszerelések állnak rendelkezésre: 1 darab, 28 darab filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban és 84 darab filmtablettát (3 tartály, egyenként 28 darab filmtablettával) tartalmazó külső doboz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gilead Sciences International Ltd.

Cambridge

CB21 6GT

Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A TARTÁLY ÉS DOBOZ CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Harvoni 90 mg/400 mg filmtabletta
ledipaszir/szofoszbuvir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg ledipaszir és 400 mg szofoszbuvir filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és sunset yellow FCF alumínium lakkot (E110) tartalmaz. A további információkat lásd a betegtájékoztatóban.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta.
84 (3 db, 28 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/958/001 28 filmtabletta
EU/1/14/958/002 84 (3 db, 28 filmtablettát tartalmazó tartály) filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Harvoni [Csak a külső csomagoláson]

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Harvoni 90 mg/400 mg filmtabletta ledipaszvír/szofoszbuvír

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Harvoni és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Harvoni szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Harvoni-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Harvoni-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Harvoni és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Harvoni a ledipaszvír és a szofoszbuvír hatóanyagokat egyetlen tablettában tartalmazó gyógyszer. 18 éves és idősebb felnőttek krónikus (hosszan tartó) hepatitisz C vírusfertőzésének kezelésére adják.

A hepatitisz C egy vírus, ami a májat fertőzi meg. A gyógyszer hatóanyagai együtt fejtik ki hatásukat két különböző, a vírus növekedéséhez és szaporodásához szükséges fehérje gátlása révén, ezáltal lehetővé téve a fertőzés végleges megszüntetését a szervezetben.

A Harvoni-t olykor egy másik gyógyszerrel, a ribavarinnal együtt szedik.

Nagyon fontos, hogy elolvassa minden olyan gyógyszer betegtájékoztatóját, amelyet együtt fog szedni a Harvoni-val. A gyógyszereivel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

2. Tudnivalók a Harvoni szedése előtt

Ne szedje a Harvoni-t

- **Ha allergiás** a ledipaszvírra, szofoszbuvírra vagy a gyógyszer (ezen betegtájékoztató 6. pontjában felsorolt) egyéb összetevőjére.

→ Amennyiben ez vonatkozik Önre, **ne szedje a Harvoni-t, és azonnal beszéljen kezelőorvosával.**

- **Ha jelenleg a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:**
 - **lyukaslevelű orbáncfű** (*Hypericum perforatum* – gyógynövényből készült gyógyszer, amelyet depresszió kezelésére alkalmaznak);
 - **rozuvasztatin** (magas koleszterinszint kezelésére szolgáló gyógyszer);

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa tudni fogja, ha az alábbi állapotok bármelyike fennáll Önnél. Ezeket mind mérlegelni fogja a Harvoni-kezelés megkezdése előtt.

- Hepatitisz C-n kívül **más májproblémák**, például
 - **amennyiben májátültetésre vár;**
 - **ha hepatitisz B-ben szenved,** mivel ebben az esetben előfordulhat, hogy kezelőorvosa szorosabban ellenőrzi majd az Ön állapotát;
- **Vesebetegség,** mivel a Harvoni hatásait súlyos vesebetegségben szenvedő betegeknél még nem vizsgálták teljes körűen;
- **Folyamatban lévő kezelés HIV-fertőzés miatt,** mivel ebben az esetben előfordulhat, hogy kezelőorvosa szorosabban ellenőrzi majd az Ön állapotát.

Vérvizsgálatok

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a Harvoni-val történő kezelés során és azt követően. Erre azért van szükség, hogy:

- kezelőorvosa el tudja dönteni, hogy kell-e, illetve mennyi ideig kell szednie a Harvoni-t;
- kezelőorvosa meggyőződhessen arról, hogy a kezelés bevált-e, és Ön mentes-e a hepatitisz C vírustól.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek. A Harvoni gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazását még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Harvoni

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a gyógynövényekből készült gyógyszerek és a vény nélkül kapható gyógyszerek is. Ha nem biztos benne, hogy szed-e bármilyen más gyógyszert, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Néhány gyógyszert nem szabad a a Harvoni-val együtt szedni.

- **Ne szedjen semmilyen más, a Harvoni hatóanyagainak egyikét, a szofosbuvirt tartalmazó gyógyszert:**
- **A következő gyógyszerek semelyikét se szedje a Harvoni-val együtt:**
 - **rifampicin, rifapentin, rifabutin** (antibiotikumok, amelyeket fertőzések, köztük tuberkulózis kezelésére alkalmaznak);
 - **karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál és oxkarbazepin** (epilepszia kezelésére és görcsrohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek);
 - **pravasztatin** (magas koleszterinszint kezelésére szolgáló gyógyszer);
 - **szimeprevir** (hepatitisz C fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer);
 - **tipranavir** (amelyet HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak).

A Harvoni és ezen gyógyszerek bármelyikének együttes szedése esetén lehetséges, hogy a Harvoni kevésbé jól fog hatni, illetve fokozódhatnak a gyógyszerek esetleges mellékhatásai.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- **tenofovir-dizoproxil-fumarát** vagy bármely egyéb, tenofovir-dizoproxil-fumarát tartalmú gyógyszer, amelyet HIV-fertőzés kezelésére alkalmaznak;
- **digoxin**, amelyet szívbetegségek kezelésére alkalmaznak;
- **dabigatrán**, amelyet vérhígításra alkalmaznak;

A Harvoni és ezen gyógyszerek bármelyikének együttes szedése megakadályozhatja, hogy a gyógyszerek megfelelően kifejtsék hatásukat, illetve súlyosbodhatnak az esetleges mellékhatásaik. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának másik gyógyszert kell adnia, vagy módosítania kell az Ön által szedett gyógyszer adagját.

- **Kérje orvos vagy gyógyszerész tanácsát, ha Ön gyomorfekély, gyomorégés vagy savas visszafolyás (reflux) kezelésére alkalmazott gyógyszereket szed. Ezek közé tartoznak:**
 - a savkötők (például alumínium-/magnézium-hidroxid vagy kalcium-karbonát). Ezeket legalább 4 órával a Harvoni bevétele előtt vagy legalább 4 órával a Harvoni után vegye be;
 - a protonpumpa-gátlók (például omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol és ezomeprazol). Ezeket a Harvoni-val egyszerre vegye be. Ne vegyen be protonpumpa-gátlót a Harvoni előtt. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának másik gyógyszert kell adnia, vagy módosítania kell az Ön által szedett gyógyszer adagját;
 - a H₂-receptor gátlók (például famotidin, cimetidin, nizatidin vagy ranitidin). Előfordulhat, hogy kezelőorvosának másik gyógyszert kell adnia, vagy módosítania kell az Ön által szedett gyógyszer adagját.

Ezek a gyógyszerek csökkenthetik a ledipasvir mennyiségét a vérben. Amennyiben ezek közül bármelyik gyógyszert szedi, kezelőorvosa másik gyógyszert fog adni Önnek a gyomorfekélyre, gyomorégésre vagy savas refluxra, vagy javasolni fogja, hogyan és mikor vegye be az adott gyógyszert.

Terhesség és fogamzásgátlás

A Harvoni terhesség alatt kifejtett hatásai nem ismertek. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A terhességet a Harvoni ribavirinnel történő együttes alkalmazása miatt mindenképp el kell kerülni. A ribavirin nagyon káros lehet a meg nem született gyermekre. Ezért Önnek és partnerének a nemi élet során különleges óvintézkedésekről kell gondoskodni, amennyiben a teherbe esés bármilyen lehetősége fennáll.

- Önnek vagy partnerének hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a ribavirinnel együtt alkalmazott Harvoni-kezelés során és utána még egy ideig. Nagyon fontos, hogy figyelmesen elolvassa a ribavirin betegtájékoztatójának „Terhesség” című pontját. Kérdezze meg kezelőorvosát az Önnek megfelelő fogamzásgátló módszerről.
- Ha Ön vagy partnere teherbe esik a Harvoni-val és ribavirinnel történő kezelés ideje alatt, vagy az azt követő hónapokban, akkor haladéktalanul tájékoztatnia kell kezelőorvosát.

Szoptatás

Tilos szoptatnia a Harvoni-val történő kezelés ideje alatt. Nem ismert, hogy a Harvoni két hatóanyaga, a ledipasvir vagy a szofoszbuvir átjut-e az emberi anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Amennyiben fáradtnak érzi magát a gyógyszer bevitelét követően, ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket.

A Harvoni laktózt tartalmaz

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben laktózérzékenysége van, vagy egyéb cukrokra érzékeny.** A Harvoni laktóz-monohidrátot tartalmaz. Amennyiben Ön laktózérzékeny, vagy

korábban már figyelmeztették Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert.

A Harvoni sunset yellow FCF alumínium lakkot (E110) tartalmaz

- **Tájékoztassa kezelőorvosát**, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, **ha allergiás** a sunset yellow FCF alumínium lakkra, más néven „E110”-re.

3. Hogyan kell szedni a Harvoni-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

A készítmény ajánlott adagja **napi egyszer egy tablettá**. Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy hány hétig kell szednie a Harvoni-t.

A tablettát egészben nyelje le, étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül. A tablettát nem szabad összerágni, összetörni vagy kettévágni, mert az íze nagyon keserű. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha Önnek gondja van a tablettá lenyelésével.

Amennyiben savkötőt szed, akkor azt legalább 4 órával a Harvoni bevétele előtt vagy legalább 4 órával a Harvoni után vegye be.

Amennyiben protonpumpa-gátlót szed, akkor azt a Harvoni-val egyszerre vegye be. Ne a Harvoni előtt vegye be.

Ha a Harvoni bevitelét követően hány, ez befolyásolhatja a Harvoni mennyiségét a vérében. Emiatt a Harvoni kevésbé jól fog hatni.

- Ha a Harvoni bevitelét **követő 5 órán belül** hány, vegyen be egy újabb tablettát.
- Ha a Harvoni bevitelét **követő 5 óra elteltével** hány, akkor nem kell újabb tablettát bevennie a következő esedékes tablettá beviteléig.

Ha az előírtnál több Harvoni-t vett be

Amennyiben véletlenül a javasolt adagnál nagyobb mennyiséget vett be, akkor haladéktalanul forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy a legközelebbi sürgősségi betegellátást nyújtó intézményhez. Legyen Önél a gyógyszer tartálya, így könnyen elmagyarázhatja, hogy mit vett be.

Ha elfelejtette bevinni a Harvoni-t

Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen adagot sem a gyógyszerből.

Ha kihagyott egy adagot, akkor számolja ki, hogy mennyi idő telt el a Harvoni utolsó bevétele óta:

- **Ha** a Harvoni bevitelének szokásos időpontjához képest ezt **18 órán belül észreveszi**, akkor a lehető leghamarabb vegye be a tablettát. Ezután a szokásos időpontban vegye be a következő adagot.
- **Ha** a Harvoni bevitelének szokásos időpontjához képest ezt **18 óra elteltével vagy később veszi észre**, akkor várjon, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot (két adagot egyszerre).

Ne hagyja abba a Harvoni szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa nem utasítja erre. Nagyon fontos, hogy végigcsinálja a terápia teljes időtartamát, ezzel minden esélyt megadva a gyógyszernek, hogy kezelje az Ön hepatitisz C vírusfertőzését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat. Ha Ön Harvoni-t szed, akkor az alábbi mellékhatások közül egy vagy több jelentkezhet Önnél:

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezhet)

- fejfájás;
- fáradtságérzés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Harvoni-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő „EXP” után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Harvoni

- **A készítmény hatóanyagai** a ledipasvir és a szofosbuvir. Filmtablettánként 90 mg ledipasvirit és 400 mg szofosbuvirt tartalmaz.
- **Egyéb összetevők:**
Tablettamag:
Kopovidon, laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát.

Filmbevonat:
Polivinil-alkohol, titán-dioxid, makrogol 3350, talkum, sunset yellow FCF alumínium lakk (E110).

Milyen a Harvoni külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A filmtabletta narancssárga, rombusz alakú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „GSI”, a másik oldalán „7985” felirattal ellátva. A tablettá 19 mm hosszú és 10 mm széles.

Minden tartály szilikagél nedvességmegkötőt tartalmaz, amelyet a tabletták védelme érdekében a tartályban kell tartani. A szilikagél nedvességmegkötő egy külön tasakban vagy dobozkában van, és nem szabad lenyelni.

Az alábbi kiszerezések állnak rendelkezésre:

- 1 darab, 28 darab filmtablettát tartalmazó tartály külső dobozban
- 3 tartály, egyenként 28 (84) darab filmtablettát tartalmazó külső dobozban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Nagy-Britannia

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.