

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Harvoni 90 mg/400 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletkę powlekana zawiera 90 mg ledipaswiru i 400 mg sofosbuwiru.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę powlekana zawiera 156,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i 261 mikrogramów laku aluminiowego żółcieni pomarańczowej FCF.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletkę powlekana

Pomarańczowa, tabletkę powlekana w kształcie rombu, o wymiarach 19 mm x 10 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „7985” na drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Harvoni jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Swoista dla genotypu aktywność przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV), patrz punkty 4.4 i 5.1.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Terapia produktem Harvoni powinna być rozpoczęta i kontrolowana przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z pWZW C.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Harvoni to jedna tabletkę raz na dobę z pożywieniem lub bez pożywienia (patrz punkt 5.2).

**Tabela 1: Zalecany czas trwania leczenia produktem Harvoni oraz zalecane równoczesne stosowanie rybawiryny u określonych podgrup pacjentów.**

Populacja pacjentów*	Leczenie i czas trwania
<i>Pacjenci z pWZW C genotypu 1, 4, 5 lub 6</i>	
Pacjenci bez marskości wątroby	Harvoni przez 12 tygodni. - Harvoni przez 8 tygodni można rozważyć w przypadku uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych HCV genotypu 1 (patrz punkt 5.1, badanie ION-3)  - Harvoni i rybawiryna przez 12 tygodni lub Harvoni (bez rybawiryny) przez 24 tygodnie należy rozważyć w przypadku uprzednio leczonych pacjentów, dla których dalsze opcje leczenia są niepewne (patrz punkt 4.4).
Pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby	Harvoni i rybawiryna przez 12 tygodni lub Harvoni (bez rybawiryny) przez 24 tygodnie.  - Harvoni (bez rybawiryny) przez 12 tygodni można rozważyć w przypadku pacjentów, dla których uznano, że istnieje niewielkie ryzyko klinicznej progresji choroby i dla których istnieją dalsze opcje leczenia (patrz punkt 4.4).
Pacjenci po przeszczepieniu wątroby bez marskości wątroby lub ze skompensowaną marskością wątroby	Harvoni i rybawiryna przez 12 tygodni (patrz punkt 5.1). - Harvoni (bez rybawiryny) przez 12 tygodni (u pacjentów bez marskości wątroby) lub 24 tygodnie (u pacjentów z marskością wątroby) można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przyjmowania rybawiryny lub jej nie tolerują.
Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby, niezależnie od statusu przeszczepienia	Harvoni i rybawiryna przez 12 tygodni (patrz punkt 5.1). - Harvoni (bez rybawiryny) przez 24 tygodnie można rozważyć w przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przyjmowania rybawiryny lub jej nie tolerują.
<i>Pacjenci pWZW C genotypu 3</i>	
Pacjenci ze skompensowaną marskością wątroby i (lub) u których nie powiodło się uprzednie leczenie	Harvoni i rybawiryna przez 24 tygodnie (patrz punkty 4.4 i 5.1).

\* W tym pacjenci z równoczesnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

W przypadku stosowania w skojarzeniu z rybawiryną należy również zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego rybawiryny.

Dla pacjentów bez zdekompensowanej marskości wątroby, którzy wymagają dołączenia rybawiryny do ich schematu leczenia (patrz tabela 1), dawka dobową rybawiryny jest ustalana w zależności od masy ciała (< 75 kg = 1 000 mg i ≥ 75 kg = 1 200 mg) i podawana doustnie w dwóch dawkach podzielonych z pożywieniem.

U pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby rybawirynę należy podawać w dawce początkowej wynoszącej 600 mg na dobę podawanej w dawkach podzielonych. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, można ją stopniowo zwiększyć do maksymalnie 1 000-1 200 mg na dobę (1 000 mg dla pacjentów o masie ciała < 75 kg i 1 200 dla pacjentów o masie ciała ≥ 75 kg). Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana, należy ją zmniejszyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi w oparciu o stężenia hemoglobiny.

#### *Modyfikacja dawki rybawiryny u pacjentów przyjmujących 1 000-1 200 mg na dobę*

Jeśli produkt Harvoni jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną i u pacjenta wystąpi ciężkie działanie niepożądane potencjalnie związane z rybawiryną, należy zmodyfikować dawkę rybawiryny lub przerwać podawanie, jeśli właściwe, aż do ustąpienia lub zmniejszenia nasilenia działania niepożądanego. W tabeli 2 przedstawiono wytyczne dotyczące modyfikacji dawki i przerwania podawania na podstawie stężenia hemoglobiny i stanu kardiologicznego pacjenta.

**Tabela 2: Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki rybawiryny podczas równoczesnego podawania z produktem Harvoni**

Wartości laboratoryjne	Należy zmniejszyć dawkę rybawiryny do 600 mg/dobę, jeśli:	Należy przerwać podawanie rybawiryny, jeśli:
Stężenie hemoglobiny u pacjentów bez choroby serca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Stężenie hemoglobiny u pacjentów ze stabilną chorobą serca w wywiadzie	zmniejszenie stężenia hemoglobiny o $\geq 2$ g/dl w czasie dowolnego 4-tygodniowego okresu leczenia	< 12 g/dl pomimo 4 tygodni leczenia zmniejszoną dawką

Po zaprzestaniu stosowania rybawiryny z powodu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych lub objawów klinicznych możliwe jest podjęcie próby ponownego rozpoczęcia stosowania rybawiryny w dawce 600 mg na dobę i następnie zwiększenie dawki do 800 mg na dobę. Jednak nie zaleca się zwiększenia dawki rybawiryny do dawki początkowej (1 000 mg do 1 200 mg na dobę).

Należy poinformować pacjentów, że w przypadku wystąpienia wymiotów w ciągu 5 godzin od podania dawki należy przyjąć dodatkową tabletkę. Jeśli wymioty wystąpią później niż 5 godzin od podania dawki, nie jest konieczna kolejna dawka (patrz punkt 5.1).

Jeśli pominięto dawkę i nie minęło jeszcze 18 godzin od normalnego czasu przyjmowania, należy poinformować pacjentów, aby przyjęli tabletkę jak najszybciej i wówczas następną dawkę powinni przyjąć o zwykłej porze. Jeśli minęło więcej niż 18 godzin, należy poinformować pacjentów, aby odczekali i przyjęli następną dawkę o zwykłej porze. Należy poinformować pacjentów, aby nie przyjmowali podwójnej dawki.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Harvoni u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ledipaswiru/sofosbuwiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub w krańcowym stadium choroby nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD) wymagającym hemodializy (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Harvoni u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A, B lub C według klasyfikacji Childa-Pugha-Turcotte'a [CPT]) (patrz punkt 5.2). Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ledipaswiru/sofosbuwiru u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby (patrz punkt 5.1).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Harvoni u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Do podania doustnego.

Pacjentów należy poinformować, aby połykali tabletkę w całości z pokarmem lub bez pokarmu. Z powodu gorzkiego smaku zalecane jest, aby tabletki powlekanej nie żuć ani nie kruszyć (patrz punkt 5.2).

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne podawanie z rozuwastatyną (patrz punkt 4.5).

#### Stosowanie z silnymi induktorami P-gp

Produkty lecznicze, będące silnymi induktorami glikoproteiny-P (P-gp) w jelitach (ryfampicyna, ryfabutyna, ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*], karbamazepina, fenobarbital i fenytoina). Równoczesne podawanie spowoduje znaczne zmniejszenie stężeń ledipaswiru i sofosbuwiru w osoczu i może prowadzić do utraty skuteczności produktu Harvoni (patrz punkt 4.5).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Harvoni nie należy podawać równocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi sofosbuwir.

#### Swoista dla genotypu aktywność

Informacje na temat zalecanych schematów leczenia dla różnych genotypów HCV, patrz punkt 4.2. Informacje na temat swoistej dla genotypu aktywności wirusologicznej i klinicznej, patrz punkt 5.1.

Dane kliniczne wspierające stosowanie produktu Harvoni u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 3 są ograniczone (patrz punkt 5.1). Nie badano względnej skuteczności 12-tygodniowego schematu leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem z rybawiryną w porównaniu z 24-tygodniowym schematem leczenia sofosbuwirem z rybawiryną. Zaleca się konserwatywne 24-tygodniowe leczenie wszystkich uprzednio leczonych pacjentów z genotypem 3 oraz uprzednio nieleczonych pacjentów z genotypem 3 z marskością wątroby (patrz punkt 4.2).

Dane kliniczne wspierające stosowanie produktu Harvoni u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 2 i 6 są ograniczone (patrz punkt 5.1).

#### Ciężka bradykardia i blok serca

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy produkt Harvoni stosowano jednocześnie z amiodaronem i z innymi lekami zmniejszającymi częstość uderzeń serca lub bez nich. Mechanizmu działania nie ustalono.

Jednoczesne stosowanie amiodaronu zostało ograniczone w toku klinicznej części opracowywania kombinacji sofosbuwiru i bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (ang. *direct-acting antivirals*, DAA). Przypadki te są potencjalnie zagrażające życiu, dlatego amiodaron należy podawać pacjentom przyjmującym produkt Harvoni wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwartymicznych jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.

Jeśli jednoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, po rozpoczęciu stosowania produktu Harvoni zaleca się dokładne kontrolowanie pacjentów. Pacjentów, u których zidentyfikowano duże ryzyko bradyarytmii, należy stale kontrolować przez 48 godzin w odpowiednich warunkach klinicznych.

Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu należy również odpowiednio kontrolować pacjentów, którzy przegrali stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich kilku miesięcy i mają rozpocząć przyjmowanie produktu Harvoni.

Należy również powiadomić pacjentów przyjmujących produkt Harvoni w skojarzeniu z amiodaronem i innymi lekami zmniejszającymi częstość uderzeń serca lub bez nich o ryzyku wystąpienia objawów bradykardii i bloku serca oraz o konieczności pilnego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku ich wystąpienia.

### Leczenie pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leki działające bezpośrednio na HCV

U pacjentów, u których nie powiodło się leczenie ledipaswirem/sofosbuwirem, w większości przypadków obserwuje się selekcję mutacji opornych na inhibitor NS5A, które znacznie zmniejszają wrażliwość na ledipaswir (patrz punkt 5.1). Ograniczone dane wskazują, że mutacje NS5A nie nawracały podczas długoterminowej obserwacji. Obecnie nie ma dostępnych żadnych danych wspierających skuteczność ponownego leczenia pacjentów, u których nie powiodło się leczenie ledipaswirem/sofosbuwirem z późniejszym zastosowaniem schematu zawierającego inhibitor NS5A. Obecnie również nie ma dostępnych żadnych danych wspierających skuteczność inhibitorów proteazy NS3/4A u pacjentów, u których nie powiodło się uprzednie leczenie zawierające inhibitor proteazy NS3/4A. W związku z tym tego typu pacjenci powinni zatem polegać na lekach z innej klasy, które umożliwią wyeliminowanie infekcji HCV. Należy zatem rozważyć wydłużenie leczenia pacjentów, dla których dalsze opcje leczenia są niepewne.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Harvoni u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu Harvoni u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub w krańcowym stadium choroby nerek (ESRD) wymagającym hemodializy (patrz punkt 5.2). W przypadku stosowania produktu Harvoni w skojarzeniu z rybawiryną należy również zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego rybawiryny dla pacjentów z klirensem kreatyniny (ang. *Creatinine Clearance*, CrCl) < 50 ml/min (patrz punkt 5.2)

### Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby i (lub) oczekujący na przeszczepienie lub po przeszczepieniu wątroby

Nie badano skuteczności ledipaswiru/sofosbuwiru u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 5 i genotypu 6 ze zdekompensowaną marskością wątroby i (lub) oczekujących na przeszczepienie lub po przeszczepieniu wątroby. Leczenie produktem Harvoni należy prowadzić z uwzględnieniem oceny stosunku korzyści i ryzyka dla danego pacjenta.

### Stosowanie z umiarkowanymi induktorami P-gp

Produkty lecznicze, będące umiarkowanymi induktorami P-gp w jelitach (np. okskarbazepina), mogą zmniejszać stężenia ledipaswiru i sofosbuwiru w osoczu, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Harvoni. Nie zaleca się równoczesnego podawania takich produktów leczniczych z produktem Harvoni (patrz punkt 4.5).

### Stosowanie z określonymi przeciwwirusowymi schematami leczenia HIV

Wykazano, że produkt Harvoni zwiększa narażenie na tenofowir, w szczególności gdy jest stosowany w skojarzeniu ze schematem leczenia HIV zawierającym fumaran tenofowiru dizoproksylu i produkt nasilający właściwości farmakokinetyczne (rytonawir lub kobicystat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu w połączeniu z produktem Harvoni i produktem nasilającym właściwości farmakokinetyczne. Należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z równoczesnym podawaniem produktu Harvoni z tabletką złożoną o ustalonej dawce zawierającą elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabinę/fumaran tenofowiru dizoproksylu lub z fumaranem tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV (np. atazanawir lub darunawir), szczególnie w przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń czynności nerek. Pacjentów otrzymujących produkt Harvoni równocześnie z elwitegrawirem/kobicystatem/emtrycytabiną/fumaranem tenofowiru dizoproksylu lub z fumaranem tenofowiru dizoproksylu oraz ze wzmocnionym inhibitorem proteazy HIV należy monitorować czy występują u nich działania niepożądane związane z tenofowirem. W celu uzyskania informacji na temat monitorowania czynności nerek, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego fumaranu tenofowiru dizoproksylu, emtrycytabiny/fumaranu tenofowiru dizoproksylu lub elwitegrawiru/kobicystatu/emtrycytabiny/fumaranu tenofowiru dizoproksylu.

#### Stosowanie z inhibitorami reduktazy HMG CoA

Równoczesne podawanie produktu Harvoni z inhibitorami reduktazy HMG CoA (statyny) może znacząco zwiększyć stężenie statyny, co z kolei zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy (patrz punkt 4.5).

#### Równoczesne zakażenie HCV i HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B)

W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim i po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

#### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Harvoni u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej populacji.

#### Substancje pomocnicze

Produkt Harvoni zawiera barwnik azowy – lak aluminiowy żółcieni pomarańczowej FCF (E110), który może powodować reakcje alergiczne. Zawiera również laktozę. Dlatego też tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ponieważ produkt Harvoni zawiera ledipaswir i sofosbuwir, wszelkie interakcje, które zostały zidentyfikowane indywidualnie dla tych substancji czynnych, mogą wystąpić z produktem Harvoni.

#### Potencjalny wpływ produktu Harvoni na inne produkty lecznicze

Ledipaswir jest inhibitorem *in vitro* transportera leku P-gp i białka oporności raka piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) i może zwiększać wchłanianie jelitowe równocześnie podawanych substratów takich transporterów. Dane *in vitro* wskazują, że ledipaswir może być słabym induktorem enzymów metabolizujących, takich jak CYP3A4, CYP2C i UGT1A1. Stężenie w osoczu związków, które są substratami tych enzymów, może się zmniejszać podczas jednoczesnego podawania z ledipaswirem/sofosbuwirem. Ledipaswir *in vitro* hamuje enzymy jelitowe CYP3A4 i UGT1A1. Należy zachować ostrożność i ściśle monitorować stosowanie produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym i metabolizowane przez te izoenzymy.

#### Potencjalny wpływ innych produktów leczniczych na produkt Harvoni

Ledipaswir i sofosbuwir są substratami transportera leków P-gp i BCRP, natomiast GS-331007 nim nie jest.

Produkty lecznicze będące silnymi induktorami P-gp (np. ryfampicyna, ryfabutyna, ziele dziurawca zwyczajnego, karbamazepina, fenobarbital i fenytoina) mogą znacznie zmniejszać stężenie ledipaswiru i sofosbuwiru w osoczu prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego ledipaswiru/sofosbuwiru i tym samym ich stosowanie razem z produktem Harvoni jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Produkty lecznicze będące umiarkowanymi induktorami P-gp w jelitach (np. okskarbazepina) mogą zmniejszać stężenia ledipaswiru i sofosbuwiru w osoczu prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Harvoni. Nie zaleca się równoczesnego podawania takich produktów leczniczych z produktem Harvoni (patrz punkt 4.4). Równoczesne podawanie z produktami leczniczymi hamującymi P-gp i (lub) BCRP może zwiększać stężenia ledipaswiru i sofosbuwiru w osoczu bez zwiększenia stężenia GS-331007 w osoczu; produkt Harvoni można podawać jednocześnie z inhibitorami P-gp i (lub) BCRP. Nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji produktu leczniczego z ledipaswirem/sofosbuwirem z udziałem enzymów CYP450 lub UGT1A1.

### Pacjenci leczenia antagonistami witaminy K

Ponieważ czynność wątroby może się zmienić w trakcie leczenia produktem Harvoni, zaleca się ściśle kontrolowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

### Interakcje między produktem Harvoni i innymi produktami leczniczymi

Tabela 3 zawiera wykaz ustalonych lub potencjalnie istotnych klinicznie interakcji między produktami leczniczymi (gdzie 90% przedział ufności [CI] stosunku średnich geometrycznych wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów [ang. *Geometric Least-Squares Mean*, GLSM] był w zakresie „↔”, większy „↑” lub mniejszy „↓” od wstępnie określonych granic równoważności). Opisane interakcje między produktami leczniczymi oparte są na badaniach przeprowadzonych z zastosowaniem ledipaswiru/sofosbuwiru lub ledipaswiru i sofosbuwiru jako pojedynczych substancji lub są one przewidywanymi interakcjami między produktami leczniczymi, które mogą występować podczas stosowania ledipaswiru/sofosbuwiru. Tabela nie zawiera wszystkich interakcji.

**Tabela 3: Interakcje między produktem Harvoni i innymi produktami leczniczymi**

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Harvoni
<b>LEKI ZMNIEJSZAJĄCE ILOŚĆ KWASU W ŻOŁĄDKU</b>		
		Rozpuszczalność ledipaswiru zmniejsza się wraz ze wzrostem pH. Oczekuje się, że produkty lecznicze zwiększające pH w żołądku będą zmniejszać stężenie ledipaswiru.
<i>Leki zobojętniające sok żołądkowy</i>		
np. wodorotlenek glinu lub magnezu; węglan wapnia	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Ledipaswir ↔ Sofosbuwir ↔ GS-331007  (Wzrost pH w żołądku)	Zaleca się, aby między podaniem leku zobojętniającego sok żołądkowy i produktu Harvoni upłynęły 4 godziny.
<i>Antagoniści receptora H<sub>2</sub></i>		
Famotydyna (40 mg dawka pojedyncza)/ ledipaswir (90 mg dawka pojedyncza) <sup>c</sup> / sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza) <sup>c, d</sup>	Ledipaswir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuwir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)	Antagonistów receptora H <sub>2</sub> można podawać równocześnie lub naprzemiennie z produktem Harvoni w dawce nieprzekraczającej dawek porównywalnych z famotydyną 40 mg dwa razy na dobę.
Famotydyna podawana równocześnie z produktem Harvoni <sup>d</sup>	GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)	
Cymetydyna <sup>e</sup> Nizatydyna <sup>e</sup> Ranitydyna <sup>e</sup>	(Wzrost pH w żołądku)	



Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Harvoni
<p>Famotydyna (40 mg dawka pojedyncza)/ ledipaswir (90 mg dawka pojedyncza)<sup>c</sup>/ sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza)<sup>c,d</sup></p> <p>Famotydyna podawana 12 godzin przed produktem Harvoni<sup>d</sup></p>	<p>Ledipaswir ↓ C<sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)</p> <p>Sofosbuwir ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)</p> <p>(Wzrost pH w żołądku)</p>	
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
<p>Omeprazol (20 mg raz na dobę)/ ledipaswir (90 mg dawka pojedyncza)<sup>c</sup>/ sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza)<sup>c</sup></p> <p>Omeprazol podawany równocześnie z produktem Harvoni</p> <p>Lanzoprazol<sup>e</sup> Rabeprazol<sup>e</sup> Pantoprazol<sup>e</sup> Esomeprazol<sup>e</sup></p>	<p>Ledipaswir ↓ C<sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)</p> <p>Sofosbuwir ↔ C<sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)</p> <p>(Wzrost pH w żołądku)</p>	<p>Dawki inhibitora pompy protonowej porównywalne do omeprazolu 20 mg można podawać równocześnie z produktem Harvoni. Inhibitorów pompy protonowej nie należy przyjmować przed produktem Harvoni.</p>
<b>LEKI PRZECIWARYTMICZNE</b>		
Amiodaron	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.	Stosować wyłącznie w przypadku braku dostępności alternatywnych metod leczenia. Zaleca się dokładne kontrolowanie w przypadku podawania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z produktem Harvoni (patrz punkty 4.4 i 4.8).
Digoksyna	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p><i>Oczekiwane:</i> ↑ Digoksyna ↔ Ledipaswir ↔ Sofosbuwir ↔ GS-331007</p> <p>(Inhibicja P-gp)</p>	Równoczesne podawanie produktu Harvoni z digoksyną może zwiększać stężenie digoksyny. Należy zachować ostrożność i przeprowadzać monitorowanie stężenia terapeutycznego digoksyny w przypadku równoczesnego podawania z produktem Harvoni.

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Harvoni
<b>LEKI PRZECIWKAZKROWE</b>		
Eteksylan dabigatranu	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipaswir ↔ Sofosbuwir ↔ GS-331007  (Inhibicja P-gp)	Zaleca się monitorowanie kliniczne, zwracając uwagę na oznaki krwawienia i niedokrwistości, w przypadku równoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu z produktem Harvoni. Przeprowadzanie badań koagulacji krwi pomaga zidentyfikować pacjentów z zwiększonym ryzykiem krwawienia w wyniku zwiększonego narażenia na eteksylan dabigatranu.
Antagoniści witaminy K	Nie zbadano interakcji.	Zaleca się ściśle kontrolowanie wartości INR dla wszystkich antagonistów witaminy K. Powodem zalecenia są zmiany czynności wątroby w trakcie leczenia produktem Harvoni.
<b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>		
Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Ledipaswir ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007  (Indukcja P-gp)	Stosowanie produktu Harvoni z karbamazepiną, fenobarbitalem i fenytoiną, silnymi induktorami P-gp w jelitach, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Okskarbazepina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Ledipaswir ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007  (Indukcja P-gp)	Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Harvoni z okskarbazepiną zmniejszy stężenie ledipaswiru i sofosbuwiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Harvoni. Równoczesne podawanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
<b>LEKI PRZECIWPŁĄTKOWE</b>		
Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/ ledipaswir (dawka pojedyncza 90 mg) <sup>d</sup>	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> Ryfampicyna ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Obserwowane:</i> Ledipaswir ↓ C <sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)  (Indukcja P-gp)	Stosowanie produktu Harvoni z ryfampicyną, silnym induktorem P-gp w jelitach, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Harvoni
Ryfampicyna (600 mg raz na dobę)/ sofosbuwir (dawka pojedyncza 400 mg) <sup>d</sup>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p><i>Oczekiwane:</i> Ryfampicyna ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Obserwowane:</i> Sofosbuwir ↓ C<sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Indukcja P-gp)</p>	
Ryfabutyna Ryfapentyna	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p><i>Oczekiwane:</i> ↓ Ledipaswir ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007</p> <p>(Indukcja P-gp)</p>	<p>Stosowanie produktu Harvoni z ryfabutyną, silnym induktorem P-gp w jelitach, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Harvoni z ryfapentyną zmniejszy stężenie ledipaswiru i sofosbuwiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Harvoni. Równoczesne podawanie nie jest zalecane.</p>
<b>PRODUKTY STOSOWANE W LECZENIU HCV</b>		
Symeprewir (150 mg raz na dobę)/ ledipaswir (30 mg raz na dobę)	<p>Symeprewir ↑ C<sub>max</sub> 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96)</p> <p>Ledipaswir ↑ C<sub>max</sub> 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)</p>	<p>Stężenia ledipaswiru, sofosbuwiru i symeprewiru są zwiększone w przypadku równoczesnego podawania symeprewiru z produktem Harvoni. Równoczesne podawanie nie jest zalecane.</p>
Symeprewir <sup>h</sup>	<p>Symeprewir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33)</p> <p>Sofosbuwir ↑ C<sub>max</sub> 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)</p>	

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Harvoni
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY</b>		
Efawirenz/ emtrycytabina/ fumaran tenofowiru dizoproksylu (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ raz na dobę)/ ledipaswir (90 mg raz na dobę) <sup>c</sup> / sofosbuwir (400 mg raz na dobę) <sup>c, d</sup>	<p><b>Efawirenz</b>  ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79; 0,97)  ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96)  ↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p><b>Emtrycytabina</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21)  ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11)  ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><b>Tenofowir</b>  ↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04)  ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23)  ↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p><b>Ledipaswir</b>  ↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75)  ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75)  ↓ C<sub>min</sub> 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p><b>Sofosbuwir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23)  ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p><b>GS-331007</b>  ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96)  ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97)  ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Harvoni lub efawirenz/ emtrycytabiny/ fumaranu tenofowiru dizoproksylu.
Emtrycytabina/ ryłpiwiryna/ fumaran tenofowiru dizoproksylu (200 mg/ 25 mg/ 300 mg raz na dobę)/ ledipaswir (90 mg raz na dobę) <sup>c</sup> / sofosbuwir (400 mg raz na dobę) <sup>c, d</sup>	<p><b>Emtrycytabina</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06)  ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08)  ↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p><b>Ryłpiwiryna</b>  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07)  ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11)  ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p><b>Tenofowir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25; 1,39)  ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50)  ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p><b>Ledipaswir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95; 1,07)  ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)  ↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p><b>Sofosbuwir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93; 1,20)  ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p><b>GS-331007</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01; 1,11)  ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19)  ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Harvoni lub emtrycytabiny/ ryłpiwiryny/ fumaranu tenofowiru dizoproksylu.

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Harvoni
Abakawir/ lamiwudyna (600 mg/ 300 mg raz na dobę)/ ledipaswir (90 mg raz na dobę) <sup>c</sup> / sofosbuwir (400 mg raz na dobę) <sup>c, d</sup>	<p>Abakawir ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamiwudyna ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipaswir ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuwir ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Harvoni lub abakawiru/ lamiwudyny.
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY PROTEAZY HIV</b>		
Atazanawir wzmocniony rytonawirem (300 mg/ 100 mg raz na dobę)/ ledipaswir (90 mg raz na dobę) <sup>c</sup> / sofosbuwir (400 mg raz na dobę) <sup>c, d</sup>	<p>Atazanawir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipaswir ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuwir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Harvoni lub atazanawiru (wzmocnionego rytonawirem).</p> <p>Tenofowir/emtrycytabina w skojarzeniu z atazanawirem/rytonawirem, patrz poniżej.</p>

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Harvoni
<p>Atazanawir wzmocniony rytonawirem (300 mg/ 100 mg raz na dobę) i emtrycytabina/ fumaran tenofowiru dizoproksylu (200 mg/ 300 mg raz na dobę)/ ledipaswir (90 mg raz na dobę)<sup>c</sup>/ sofosbuwir (400 mg raz na dobę)<sup>c, d</sup></p> <p>Podawane równocześnie<sup>f</sup></p>	<p>Atazanawir  ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14)  ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37)  ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Rytonawir  ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93)  ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05)  ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtrycytabina  ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02)  ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04)  ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofowir  ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58)  ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42)  ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipaswir  ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84)  ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21)  ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuwir  ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15)  ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23)  ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36)  ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>W przypadku podawania z fumaranem tenofowiru dizoproksylu w skojarzeniu z atazanawirem/rytonawirem, produkt Harvoni zwiększał stężenie tenofowiru.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu w połączeniu z produktem Harvoni i produktem nasilającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawir lub kobicystat).</p> <p>Jeśli nie ma innych możliwości leczenia, należy zachować ostrożność i często kontrolować czynność nerek podczas skojarzonego stosowania powyższych produktów (patrz punkt 4.4).</p> <p>Stężenia atazanawiru są również zwiększone co prowadzi do ryzyka zwiększonego stężenia bilirubiny i (lub) żółtaczki. Ryzyko to jest jeszcze większe w przypadku stosowania rybawiryny w ramach schematu leczenia HCV.</p>
<p>Darunawir wzmocniony rytonawirem (800 mg/ 100 mg raz na dobę)/ ledipaswir (90 mg raz na dobę)<sup>d</sup></p>	<p>Darunawir  ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19)  ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11)  ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipaswir  ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56)  ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49)  ↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Harvoni lub darunawiru (wzmocnionego rytonawirem).</p> <p>Tenofowir/emtrycytabina w skojarzeniu z darunawirem/rytonawirem, patrz poniżej.</p>
<p>Darunawir wzmocniony rytonawirem (800 mg/ 100 mg raz na dobę)/ sofosbuwir (400 mg raz na dobę)</p>	<p>Darunawir  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01)  ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00)  ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuwir  ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92)  ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05)  ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Harvoni
<p>Darunawir wzmocniony rytonawirem (800 mg/ 100 mg raz na dobę) i emtrycytabina/ fumaran tenofowiru dizoproksylu (200 mg/ 300 mg raz na dobę)/ ledipaswir (90 mg raz na dobę)<sup>c</sup>/ sofosbuwir (400 mg raz na dobę)<sup>c, d</sup></p> <p>Podawane równocześnie<sup>f</sup></p>	<p>Darunawir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Rytonawir ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtrycytabina ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofowir ↑ C<sub>max</sub> 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C<sub>min</sub> 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipaswir ↔ C<sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C<sub>min</sub> 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuwir ↓ C<sub>max</sub> 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>W przypadku podawania z darunawirem/rytonawirem w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dizoproksylu, produkt Harvoni zwiększał stężenie tenofowiru.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu w połączeniu z produktem Harvoni i produktem nasilającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawir lub kobicystat).</p> <p>Jeśli nie ma innych możliwości leczenia, należy zachować ostrożność i często kontrolować czynność nerek podczas skojarzonego stosowania powyższych produktów (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Lopinawir wzmocniony rytonawirem i emtrycytabina/ fumaran tenofowiru dizoproksylu</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↑ Lopinawir ↑ Rytonawir</p> <p>↔ Emtrycytabina ↑ Tenofowir</p> <p>↑ Ledipaswir ↔ Sofosbuwir ↔ GS-331007</p>	<p>W przypadku podawania z lopinawirem/rytonawirem w skojarzeniu z fumaranem tenofowiru dizoproksylu, oczekuje się, że produkt Harvoni będzie zwiększał stężenie tenofowiru.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu w połączeniu z produktem Harvoni i produktem nasilającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawir lub kobicystat).</p> <p>Jeśli nie ma innych możliwości leczenia, należy zachować ostrożność i często kontrolować czynność nerek podczas skojarzonego stosowania powyższych produktów (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Typranawir wzmocniony rytonawirem</p>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Ledipaswir ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007</p> <p>(Indukcja P-gp)</p>	<p>Oczekuje się, że równoczesne podawanie produktu Harvoni z typrawirem (wzmocnionym rytonawirem) zmniejszy stężenie ledipaswiru, prowadząc do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu Harvoni. Równoczesne podawanie nie jest zalecane.</p>

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Harvoni
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE HIV: INHIBITORY INTEGRAZY</b>		
Raltegrawir (400 mg dwa razy na dobę)/ ledipaswir (90 mg raz na dobę) <sup>d</sup>	<p>Raltegrawir ↓ C<sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C<sub>min</sub> 1,15 (0,90; 1,46)</p> <p>Ledipaswir ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Harvoni lub raltegrawiru.
Raltegrawir (400 mg dwa razy na dobę)/ sofosbuwir (400 mg raz na dobę) <sup>d</sup>	<p>Raltegrawir ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Sofosbuwir ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	
Elwitegrawir/ kobicystat/ emtrycytabina/ fumaran tenofowiru dizoproksylu (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg raz na dobę)/ ledipaswir (90 mg raz na dobę) <sup>c</sup> / sofosbuwir (400 mg raz na dobę) <sup>c</sup>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Emtrycytabina ↑ Tenofowir</p> <p><i>Obserwowane:</i> Elwitegrawir ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Kobicystat ↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipaswir ↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuwir ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>W przypadku podawania z elwitegrawirem/ kobicystatem/ emtrycytabiną/ fumaranem tenofowiru dizoproksylu, oczekuje się, że produkt Harvoni będzie zwiększał stężenie tenofowiru.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania fumaranu tenofowiru dizoproksylu w połączeniu z produktem Harvoni i produktem nasilającym właściwości farmakokinetyczne (np. rytonawir lub kobicystat).</p> <p>Jeśli nie ma innych możliwości leczenia, należy zachować ostrożność i często kontrolować czynność nerek podczas skojarzonego stosowania powyższych produktów (patrz punkt 4.4).</p>



Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Harvoni
Dolutegrawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Dolutegrawir ↔ Ledipaswir ↔ Sofosbuwir ↔ GS-331007	Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
<b>SUPLEMENTY ZIOŁOWE</b>		
Ziele dziurawca zwyczajnego	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↓ Ledipaswir ↓ Sofosbuwir ↔ GS-331007  (Indukcja P-gp)	Stosowanie produktu Harvoni z ziołem dziurawca zwyczajnego, silnym induktorem P-gp w jelitach, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>INHIBITORY REDUKTAZY HMG CoA</b>		
Rozuwastatyna <sup>g</sup>	↑ Rozuwastatyna  (Inhibicja transporterów leku OATP i BCRP)	Równoczesne podawanie produktu Harvoni z rozuwastatyną może znacząco zwiększyć stężenie rozuwastatyny (kilkukrotne zwiększenie AUC), co jest powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy. Równoczesne podawanie produktu Harvoni z rozuwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Prawastatyna <sup>g</sup>	↑ Prawastatyna	Równoczesne podawanie produktu Harvoni z prawastatyną może znacząco zwiększyć stężenie prawastatyny, co jest powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia miopatii. U tych pacjentów zaleca się kontrolę kliniczną i biochemiczną, jak również może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.4).
Inne statyny	<i>Oczekiwane:</i> ↑ Statyny	Nie można wykluczyć interakcji z innymi inhibitorami reduktazy HMG CoA. Podczas równoczesnego stosowania z produktem Harvoni należy rozważyć zmniejszenie dawki statyn oraz uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych statyn (patrz punkt 4.4).
<b>OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE</b>		
Metadon	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Ledipaswir	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Harvoni lub metadonu.

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Harvoni
Metadon (Leczenie podtrzymujące metadonem [30 do 130 mg/dobę])/ sofosbuwir (400 mg raz na dobę) <sup>d</sup>	<p>R-metadon ↔ C<sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C<sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p>S-metadon ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p>Sofosbuwir ↓ C<sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)</p>	
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>		
Cyklosporyna <sup>g</sup>	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↑ Ledipaswir ↔ Cyklosporyna</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Harvoni lub cyklosporyny.
Cyklosporyna (600 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza) <sup>h</sup>	<p>Cyklosporyna ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)</p> <p>Sofosbuwir ↑ C<sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)</p>	
Takrolimus	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Oczekiwane:</i> ↔ Ledipaswir</p>	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Harvoni lub takrolimusu.
Takrolimus (5 mg dawka pojedyncza)/ sofosbuwir (400 mg dawka pojedyncza) <sup>h</sup>	<p>Takrolimus ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)</p> <p>Sofosbuwir ↓ C<sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)</p>	

Produkt leczniczy według obszaru terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90% przedział ufności) dla AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Zalecenie dotyczące równoczesnego podawania z produktem Harvoni
<b>DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b>		
Norgestymat/ etynyloestradiol (norgestymat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etynyloestradiol 0,025 mg)/ ledipaswir (90 mg raz na dobę) <sup>d</sup>	Norelgestromin ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)  Etynyloestradiol ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki doustnych środków antykoncepcyjnych.
Norgestymat/ etynyloestradiol (norgestymat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etynyloestradiol 0,025 mg)/ sofosbuwir (400 mg raz na dobę) <sup>d</sup>	Norelgestromin ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)  Etynyloestradiol ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)	

a. Średni stosunek (90% CI) farmakokinetyki równocześnie podawanego leku w przypadku stosowania badanych produktów leczniczych w monoterapii lub w skojarzeniu. Brak wpływu = 1,00.

b. Wszystkie badania interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników.

c. Podawane w postaci produktu Harvoni.

d. Brak interakcji farmakokinetycznej w zakresie 70-143%.

e. Są to leki z klasy, dla której można przewidywać podobne interakcje.

f. Podawanie naprzemienne (z 12-godzinnym odstępem) atazanawiru/rytonawiru i emtrycytabiny/fumaranu tenofowiru dizoproksylu lub darunawiru/rytonawiru i emtrycytabiny/fumaranu tenofowiru dizoproksylu i produktu Harvoni wiązało się z podobnymi wynikami.

g. Badanie to przeprowadzono z zastosowaniem dwóch innych działających bezpośrednio leków przeciwwirusowych.

h. Równoważność biologiczna/granica równoważności 80-125%.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja mężczyzn i kobiet

W przypadku stosowania produktu Harvoni w skojarzeniu z rybawiryną należy zachować nadzwyczajną ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek i u partnerek pacjentów. Istotne działania teratogenne i (lub) embriotoksyczne wykazano u wszystkich gatunków zwierząt narażonych na rybawirynę. Kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia przez okres zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny.

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania ledipaswiru, sofosbuwiru lub produktu Harvoni u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. U szczurów i królików nie obserwowano istotnego wpływu na rozwój płodu po podaniu ledipaswiru lub sofosbuwiru. Jednak nie było możliwe całkowite oszacowanie wartości granicznych uzyskiwanych dla sofosbuwiru u szczurów względem narażenia u ludzi po podaniu zalecanej dawki klinicznej (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Harvoni w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ledipaswir lub sofosbuwir i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie ledipaswiru i metabolitów sofosbuwiru do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Dlatego produktu Harvoni nie należy stosować podczas karmienia piersią.

#### Płodność

Brak dostępnych danych uzyskanych u ludzi dotyczących działania produktu Harvoni na płodność. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu ledipaswiru lub sofosbuwiru na płodność.

W przypadku równoczesnego podawania rybawiryny z produktem Harvoni zastosowanie mają przeciwwskazania dotyczące stosowania rybawiryny w okresie ciąży i podczas karmienia piersią (patrz również Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Harvoni (podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną) nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że zmęczenie występowało częściej u pacjentów leczonych ledipaswirem/sofosbuwirem w porównaniu z placebo.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa stosowania ledipaswiru/sofosbuwiru jest oparta na danych zbiorczych z trzech badań klinicznych III fazy (ION-3, ION-1 i ION-2) z udziałem 215, 539 i 326 pacjentów, którzy otrzymywali ledipaswir/sofosbuwir odpowiednio przez 8, 12 i 24 tygodnie, oraz 216, 328 i 328 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone ledipaswirem/sofosbuwirem i rybawiryną odpowiednio przez 8, 12 i 24 tygodnie. Badania te nie obejmowały żadnej grupy kontrolnej, która nie otrzymywała ledipaswiru/sofosbuwiru. Dalsze dane obejmowały podwójnie zaślepienie porównanie bezpieczeństwa stosowania ledipaswiru/sofosbuwiru (12 tygodni) i placebo wśród 155 pacjentów z marskością wątroby (patrz punkt 5.1).

Odsetek pacjentów, którzy trwale przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych, wynosił odpowiednio 0%, < 1% i 1% w przypadku pacjentów otrzymujących ledipaswir/sofosbuwir przez 8, 12 i 24 tygodnie oraz odpowiednio < 1%, 0% i 2% w przypadku pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone ledipaswirem/sofosbuwirem i rybawiryną przez 8, 12 i 24 tygodnie.

W badaniach klinicznych zmęczenie i ból głowy występowały częściej u pacjentów leczonych ledipaswirem/sofosbuwirem w porównaniu z placebo. W przypadku badania ledipaswiru/sofosbuwiru z rybawiryną najczęstsze działania niepożądane leczenia skojarzonego ledipaswirem/sofosbuwirem i rybawiryną były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa leczenia rybawiryną, bez zwiększenia częstości występowania lub nasilenia oczekiwanych działań niepożądanych leku.

Następujące działania niepożądane zidentyfikowano dla produktu Harvoni (tabela 4). Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości

występowania. Częstości występowania określone są jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) lub bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 4: Działania niepożądane zidentyfikowane dla produktu Harvoni**

Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często	ból głowy
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często	wysypka
<i>Zaburzenia ogólne:</i>	
Bardzo często	zmęczenie

Pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby i (lub) oczekujący na przeszczepienie lub po przeszczepieniu wątroby

W otwartym badaniu (SOLAR-1) dokonano oceny profilu bezpieczeństwa ledipaswiru/sofosbuwiru z rybawiryną, podawanych przez 12 lub 24 tygodni, u pacjentów ze zdekompensowaną chorobą wątroby i (lub) po przeszczepieniu wątroby. Nie wykryto żadnych nowych działań niepożądanych u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby i (lub) po przeszczepieniu wątroby, którzy otrzymywali ledipaswir/sofosbuwir z rybawiryną. Mimo że działania niepożądane, w tym ciężkie działania niepożądane, występowały częściej w tym badaniu w porównaniu z badaniami nie obejmującymi pacjentów ze zdekompensowaną chorobą i (lub) pacjentów po przeszczepieniu wątroby, obserwowane działania niepożądane były oczekiwanymi następstwami klinicznymi zaawansowanej choroby wątroby i (lub) przeszczepienia lub były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa leczenia rybawiryną (patrz punkt 5.1 w celu zapoznania się ze szczegółami tego badania).

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do  $< 10$  g/dl i  $< 8,5$  g/dl podczas leczenia występowało odpowiednio u 39% i u 13% pacjentów leczonych ledipaswirem/sofosbuwirem z rybawiryną. U 19% pacjentów przerwano podawanie rybawiryny.

U 10% pacjentów po przeszczepieniu wątroby dokonano zmian w leczeniu immunosupresyjnym.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Harvoni u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Opis wybranych reakcji niepożądanych

*Arytmie serca*

Przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca zaobserwowano, gdy produkt Harvoni stosowano jednocześnie z amiodaronem i/lub innymi lekami zmniejszającymi częstość uderzeń serca (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### 4.9 Przedawkowanie

Największymi udokumentowanymi dawkami ledipaswiru i sofosbuwiru były odpowiednio 120 mg dwa razy na dobę przez 10 dni i dawka pojedyncza 1 200 mg. W tych badaniach z udziałem zdrowych ochotników nie obserwowano żadnych nieprzewidywalnych działań przy takich dawkach, a częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych były podobne do tych zgłaszanych w grupach otrzymujących placebo. Działania większych dawek są nieznanne.

Brak swoistego antidotum na przedawkowanie produktu Harvoni. W przypadku przedawkowania konieczne jest kontrolowanie pacjenta w celu wykrycia objawów zatrucia. Leczenie przedawkowania produktu Harvoni polega na ogólnym leczeniu wspomagającym, w tym monitorowaniu funkcji życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Jest mało prawdopodobne, aby hemodializa prowadziła do znacznego usunięcia ledipaswiru, ponieważ ledipaswir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza. Hemodializa może skutecznie usunąć główny, krążący we krwi metabolit sofosbuwiru, GS-331007, ze współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym 53%.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające bezpośrednio na wirusy; kod ATC: J05AX65

#### Mechanizm działania

Ledipaswir jest inhibitorem HCV działającym na białko HCV NS5A, które ma podstawowe znaczenie dla replikacji RNA i formowania wirionów HCV. Biochemiczne potwierdzenie zahamowania NS5A przez ledipaswir nie jest aktualnie możliwe, ponieważ NS5A nie ma funkcji enzymatycznej. Badania *in vitro* selekcji szczepów opornych i oporności krzyżowej wskazują, że ledipaswir działa na NS5A w ramach swojego mechanizmu działania.

Sofosbuwir jest pan-genotypowym inhibitorem HCV NS5B RNA-zależnej polimerazy RNA, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji wirusa. Sofosbuwir jest prolekiem nukleotydowym, który ulega metabolizmowi wewnątrzkomórkowemu do utworzenia farmakologicznie czynnego trifosforanu analogu urydyny (GS-461203), który może być przyłączony przez polimerazę NS5B do RNA HCV i działa jako terminator łańcucha. GS-461203 (czynny metabolit sofosbuwiru) nie jest inhibitorem ludzkich polimeraz DNA i RNA, ani nie jest inhibitorem mitochondrialnej polimerazy RNA.

#### Aktywność przeciwwirusowa

Wartości  $EC_{50}$  ledipaswiru i sofosbuwiru wobec pełnej długości lub chimerycznych replikonów kodujących sekwencje NS5A i NS5B z izolatów klinicznych przedstawiono w tabeli 5. Obecność 40% surowicy ludzkiej nie miała wpływu na aktywność sofosbuwiru przeciw HCV, ale zmniejszała aktywność ledipaswiru przeciw HCV 12-krotnie wobec replikonów HCV genotypu 1a.

**Tabela 5: Aktywność ledipaswiru i sofosbuwiru przeciw replikonom chimerycznym**

Genotypy replikonów	Aktywność ledipaswiru ( $EC_{50}$ , nM)		Aktywność sofosbuwiru ( $EC_{50}$ , nM)	
	Replikony stabilne	Replikony przejściowe NS5A Mediana (zakres) <sup>a</sup>	Replikony stabilne	Replikony przejściowe NS5B Mediana (zakres) <sup>a</sup>
Genotyp 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotyp 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotyp 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotyp 2b	16-530 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotyp 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotyp 4a	0,39	-	40	-
Genotyp 4d	0,60	-	-	-
Genotyp 5a	0,15 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotyp 6a	1,1 <sup>b</sup>	-	14 <sup>b</sup>	-
Genotyp 6e	264 <sup>b</sup>	-	-	-

a. Replikony przejściowe z NS5A lub NS5B izolatów pacjenta.

b. Do badania ledipaswiru zastosowano replikony chimeryczne z genami NS5A genotypów 2b, 5a, 6a i 6e, natomiast do badania sofosbuwiru użyto replikonów chimerycznych z genami NS5B genotypów 2b, 5a lub 6a.

#### Oporność

##### *W hodowli komórkowej*

Replikony HCV ze zmniejszoną wrażliwością na ledipaswir były wybrane z hodowli komórkowej dla genotypu 1a i 1b. Zmniejszona wrażliwość na ledipaswir była powiązana z głównym podstawieniem

Y93H w NS5A w genotypie 1a i 1b. Dodatkowo podstawienie Q30E rozwinęło się w replikonach genotypu 1a. Mutageneza ukierunkowana RAV NS5A wykazała, że podstawienia, które warunkowały  $> 100$ - i  $\leq 1\ 000$ -krotność zmiany wrażliwości na ledipaswir, to Q30H/R, L31I/M/V, P32L i Y93T w genotypie 1a oraz P58D i Y93S w genotypie 1b; natomiast podstawienia warunkujące  $> 1\ 000$ -krotność zmiany to M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S w genotypie 1a oraz A92K i Y93H w genotypie 1b.

Replikony HCV ze zmniejszoną wrażliwością na sofosbuwir były wybrane z hodowli komórkowej dla wielu genotypów, w tym 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a i 6a. Zmniejszona wrażliwość na sofosbuwir była powiązana z głównym podstawieniem S282T w NS5B we wszystkich badanych genotypach replikonu. Mutageneza ukierunkowana podstawienia S282T w replikonach 8 genotypów warunkowała 2- do 18-krotnie zmniejszoną wrażliwość na sofosbuwir i zmniejszyła zdolność replikacji wirusa o 89% do 99% w porównaniu z odpowiednim typem dzikim.

#### *W badaniach klinicznych – Genotyp 1*

W zbiorczej analizie pacjentów otrzymujących ledipaswir/sofosbuwir w badaniach III fazy (ION-3, ION-1 i ION-2), 37 pacjentów (29 z genotypem 1a i 8 z genotypem 1b) zakwalifikowało się do analizy oporności z powodu niepowodzenia wirusologicznego lub wczesnego przerwania przyjmowania badanego leku i obecności miana RNA HCV  $> 1\ 000$  j.m./ml. Dane dla NS5A i NS5B po punkcie początkowym z głębokiego sekwencjonowania (wartość graniczna testu 1%) były dostępne odpowiednio dla 37/37 i 36/37 pacjentów.

Warianty NS5A związane z opornością (ang. *Resistance-Associated Variants*, RAV) obserwowano w izolatach po punkcie początkowym u 29/37 pacjentów (22/29 genotyp 1a i 7/8 genotyp 1b) nieuzyskujących trwałej odpowiedzi wirusologicznej (ang. *Sustained Virologic Response*, SVR). Spośród 29 pacjentów z genotypem 1a, którzy zakwalifikowali się do badania oporności, 22/29 (76%) pacjentów miało jeden lub kilka RAV NS5A w pozycjach K24, M28, Q30, L31, S38 i Y93 w momencie niepowodzenia, podczas gdy u pozostałych 7/29 pacjentów nie wykryto RAV NS5A w momencie niepowodzenia. Najczęstszymi wariantami były Q30R, Y93H i L31M. Spośród 8 pacjentów z genotypem 1b, którzy zakwalifikowali się do badania oporności, 7/8 (88%) pacjentów miało jeden lub kilka RAV NS5A w pozycjach L31 i Y93 w momencie niepowodzenia, podczas gdy u 1/8 pacjentów nie wykryto RAV NS5A w momencie niepowodzenia. Najczęstszym wariantem było Y93H. Spośród 8 pacjentów, u których nie występowały RAV NS5A w momencie niepowodzenia, 7 pacjentów otrzymywało leczenie przez 8 tygodni ( $n = 3$  ledipaswirem/sofosbuwirem;  $n = 4$  ledipaswirem/sofosbuwirem i rybawiryną), a 1 pacjent otrzymywał ledipaswir/sofosbuwir przez 12 tygodni. W analizach fenotypowych izolaty po punkcie początkowym od pacjentów, u których znajdowały się RAV NS5A w momencie niepowodzenia, wykazały 20- do co najmniej 243-krotnie (największa przetestowana dawka) zmniejszoną wrażliwość na ledipaswir. Mutageneza ukierunkowana podstawienia Y93H w genotypie 1a i 1b, jak również podstawienia Q30R i L31M w genotypie 1a warunkowała wysokie poziomy zmniejszonej wrażliwości na ledipaswir (krotność zmiany  $EC_{50}$  w zakresie od 544- do 1 677-krotnie).

W żadnym izolacie z niepowodzenia wirusologicznego z badań III fazy nie wykryto związanego z opornością na sofosbuwir podstawienia S282T w NS5B. Jednak podstawienie NS5B S282T w połączeniu z podstawieniami L31M, Y93H i Q30L w NS5A wykryto u jednego pacjenta w momencie niepowodzenia po 8 tygodniach leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem z badania II fazy (LONESTAR). Pacjent ten był następnie ponownie leczony ledipaswirem/sofosbuwirem i rybawiryną przez 24 tygodnie i uzyskał SVR po ponownym leczeniu.

W badaniu SIRIUS (patrz niżej „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”) u 5 pacjentów z zakażeniem genotypu 1 nastąpił nawrót choroby po leczeniu ledipaswirem/sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny. U 5/5 pacjentów podczas nawrotu choroby stwierdzono RAV NS5A (dla genotypu 1a: Q30R/H + L31M/V [ $n = 1$ ] i Q30R [ $n = 1$ ]; dla genotypu 1b: Y93H [ $n = 3$ ]).

W badaniu SOLAR-1 (patrz niżej „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”) u 13 pacjentów z zakażeniem genotypu 1 nastąpił nawrót choroby po leczeniu ledipaswirem/sofosbuwirem z rybawiryną. U 11/13 pacjentów podczas nawrotu choroby stwierdzono

RAV NS5A (dla genotypu 1a: wyłącznie Q30R [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; dla genotypu 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

#### *W badaniach klinicznych – Genotyp 2, 3, 4, 5 i 6*

RAV NS5A: W badaniu klinicznym żaden z pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 2 nie miał nawrotu choroby i w związku z tym brak jest danych dotyczących RAV NS5A w momencie niepowodzenia.

U pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 3 z niepowodzeniem wirusologicznym zwykle nie wykrywano rozwoju RAV NS5A (w tym wzbogacenia RAV obecnych na początku) w momencie niepowodzenia (n = 17).

W przypadku zakażenia HCV genotypu 4, 5 i 6 poddano ocenie tylko niewielką liczbę pacjentów (łącznie 5 pacjentów z niepowodzeniem). Podstawienie Y93C w NS5A wystąpiło w HCV u 1 pacjenta (genotyp 4), natomiast RAV NS5A obecne na początku obserwowano w momencie niepowodzenia u wszystkich pacjentów.

RAV NS5B: Podstawienie S282T w NS5B wystąpiło u 1 z 17 pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 3 z niepowodzeniem oraz odpowiednio u 1 z 3, 1 z 1 i 1 z 1 pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 4, 5 i 6 z niepowodzeniem.

#### Wpływ początkowych wariantów HCV związanych z opornością na wynik leczenia

##### *Genotyp 1*

Przeprowadzono analizy w celu zbadania związku między istniejącymi początkowymi RAV NS5A a wynikiem leczenia. W zbiorczej analizie badań III fazy 16% pacjentów miało początkowe RAV NS5A, zidentyfikowane metodą sekwencjonowania populacyjnego lub głębokiego sekwencjonowania, niezależnie od podtypu. Początkowe RAV NS5A występowało dużo częściej u pacjentów, którzy mieli nawrót choroby w trakcie badań III fazy (patrz „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”).

Po 12 tygodniach leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem (bez rybawiryny) wśród uprzednio leczonych pacjentów (grupa 1 badania ION-2) 4/4 pacjentów z początkowymi RAV NS5A warunkującymi  $\leq 100$ -krotną zmianę wrażliwości na ledipaswir osiągnęło SVR. W tej samej grupie leczenia, wśród pacjentów z początkowym RAV NS5A warunkującym  $> 100$ -krotną zmianę, nawrót choroby wystąpił u 4/13 (31%) pacjentów w porównaniu z 3/95 (3%) pacjentów bez początkowych RAV lub z RAV warunkującymi  $\leq 100$ -krotną zmianę.

Po 12 tygodniach leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem z rybawiryną wśród uprzednio leczonych pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby (SIRIUS, n = 77), u 8/8 pacjentów z początkowymi RAV NS5A warunkującymi  $> 100$ -krotnie zmniejszoną wrażliwość na ledipaswir osiągnęło SVR12.

Grupa RAV NS5A, która warunkowała  $> 100$ -krotne przesunięcie i była obserwowana u pacjentów, stanowiła następujące podstawienia w genotypie 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) lub w genotypie 1b (Y93H). Odsetek tego typu początkowych RAV NS5A obserwowany dla głębokiego sekwencjonowania wahał się od bardzo małego (wartość graniczna testu = 1%) do dużego (większa część populacji plazmy).

Związanego z opornością na sofosbuwir podstawienia S282T nie wykryto w sekwencji początkowej NS5B u żadnego z pacjentów w badaniach III fazy metodą sekwencjonowania populacyjnego lub głębokiego sekwencjonowania. SVR uzyskano u wszystkich 24 pacjentów (n = 20 z L159F+C316N; n = 1 z L159F; n = 3 z N142T), którzy mieli początkowe warianty związane z opornością na inhibitory nukleozydów NS5B.

Po zakończeniu leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem z rybawiryną przez 12 tygodni (SOLAR-1) pacjentów po przeszczepieniu wątroby ze skompensowaną chorobą wątroby, u żadnego (n = 8) z pacjentów z początkowymi RAV NS5A warunkującymi  $> 100$ -krotną zmianę wrażliwości na



ledipaswir nie nastąpił nawrót choroby. Po zakończeniu leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem z rybawiryną przez 12 tygodni pacjentów ze zdekompensowaną chorobą (bez względu na status przeszczepienia wątroby), u 3/7 pacjentów z początkowym RAV NS5A warunkującym > 100-krotnie zmniejszoną wrażliwość na ledipaswir nastąpił nawrót choroby, w porównaniu z 4/68 pacjentów bez początkowych RAV lub z RAV warunkującymi ≤ 100-krotnie zmniejszoną wrażliwość na ledipaswir.

#### *Genotyp 2, 3, 4, 5 i 6*

Ze względu na ograniczoną liczebność badanej populacji nie oceniono w pełni wpływu początkowych RAV NS5A na wynik leczenia u pacjentów z pWZW C genotypu 2, 3, 4, 5 lub 6. Nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach w zależności od występowania lub niewystępowania początkowych RAV NS5A.

#### Oporność krzyżowa

Ledipaswir był całkowicie aktywny wobec związanego z opornością na sofosbuwir podstawienia S282T w NS5B, podczas gdy wszystkie związane z opornością na ledipaswir podstawienia w NS5A były całkowicie wrażliwe na sofosbuwir. Sofosbuwir i ledipaswir były całkowicie aktywne wobec podstawień związanych z opornością na inne leki działające bezpośrednio na wirusy z różnymi mechanizmami działania, takie jak nienukleozydowe inhibitory NS5B i inhibitory proteazy NS3. Podstawienia NS5A wiążące się z opornością na ledipaswir mogą zmniejszać aktywność przeciwwirusową innych inhibitorów NS5A.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu Harvoni (ledipaswir [LDV]/sofosbuwir [SOF]) oceniano w trzech otwartych badaniach III fazy z danymi dostępnymi dla łącznie 1 950 pacjentów z pWZW C genotypu 1. Trzy badania III fazy obejmowały jedno badanie przeprowadzane z udziałem uprzednio nieleczonych pacjentów bez marskości wątroby (ION-3); jedno badanie z udziałem uprzednio nieleczonych pacjentów z marskością wątroby i bez marskości wątroby (ION-1) i jedno badanie z udziałem pacjentów z marskością wątroby i bez marskości wątroby, u których nie powiodło się uprzednie leczenie schematem opartym na interferonie, w tym schematami zawierającymi inhibitor proteazy HCV, (ION-2). Pacjenci w tych badaniach mieli wyrównaną chorobę wątroby. Wszystkie trzy badania III fazy oceniały skuteczność ledipaswiru/sofosbuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny.

Czas trwania leczenia był stały we wszystkich badaniach. Miana RNA HCV w surowicy były mierzone podczas badań klinicznych testem COBAS TaqMan HCV (wersja 2.0) do stosowania z High Pure System. Dolna granica oznaczalności (ang. *Lower Limit Of Quantification*, LLOQ) testu wynosiła 25 j.m./ml. SVR była pierwszorzędnym punktem końcowym do ustalenia wyleczalności HCV, zdefiniowanym jako miano RNA HCV mniejsze niż LLOQ po 12 tygodniach po przerwaniu leczenia.

*Dorośli uprzednio nieleczeni bez marskości wątroby – badanie ION-3 (badanie 0108) – Genotyp 1*  
ION-3 było badaniem oceniającym 8-tygodniowe leczenie ledipaswirem/sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny i 12-tygodniowe leczenie ledipaswirem/sofosbuwirem uprzednio nieleczonych pacjentów bez marskości wątroby z pWZW C genotypu 1. Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup terapeutycznych i stratyfikowani według genotypu HCV (1a wobec 1b).

**Tabela 6: Charakterystyka demograficzna i początkowa w badaniu ION-3**

Charakterystyka pacjenta	LDV/SOF 8 tygodni (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 tygodni (n = 216)	LDV/SOF 12 tygodni (n = 216)	SUMA (n = 647)
Wiek (w latach): mediana (zakres)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Płeć męska	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Rasa: Czarna/ afro-amerykańska	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Biała	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Genotyp 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515)
Genotyp IL28CC	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Skala Metavir określona na podstawie FibroTest<sup>b</sup></i>				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Nieemożliwe do oceny	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a. U jednego pacjenta w grupie 8-tygodniowego leczenia LDV/SOF nie potwierdzono podtypu genotypu 1.

b. Dostępne wyniki badania FibroTest przeliczono na wyniki w skali Metavir w następujący sposób: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabela 7: Odsetki odpowiedzi w badaniu ION-3**

	LDV/SOF 8 tygodni (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 tygodni (n = 216)	LDV/SOF 12 tygodni (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Wynik u pacjentów bez SVR</i>			
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/215	0/216	0/216
Nawrót <sup>a</sup>	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Inny <sup>b</sup>	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Genotyp</i>			
Genotyp 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Genotyp 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV < LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

8-tygodniowe leczenie ledipaswirem/sofosbuwirem bez rybawiryny nie było podrzędne względem 8-tygodniowego leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem z rybawiryną (różnica w leczeniu 0,9%; 95% przedział ufności: -3,9% do 5,7%) i 12-tygodniowego leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem (różnica w leczeniu -2,3%; 97,5% przedział ufności: -7,2% do 3,6%). Wśród pacjentów z początkowym mianem RNA HCV < 6 milionów j.m./ml, SVR wynosiło 97% (119/123) w przypadku 8-tygodniowego leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem i 96% (126/131) dla 12-tygodniowego leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem.

**Tabela 8: Odsetki nawrotów w oparciu o charakterystykę początkową w badaniu ION-3, populacja niepowodzenia wirusologicznego\***

	<b>LDV/SOF 8 tygodni (n = 213)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 tygodni (n = 210)</b>	<b>LDV/SOF 12 tygodni (n = 211)</b>
<i>Płeć</i>			
Męska	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Żeńska	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>Genotyp IL28</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Inne niż CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>Początkowe miano RNA HCV<sup>a</sup></i>			
RNA HCV < 6 milionów j.m./ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
RNA HCV ≥ 6 milionów j.m./ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

\* Nie obejmuje pacjentów niedostępnych do dalszych obserwacji lub którzy wycofali zgodę na udział w badaniu.

a. Wartości RNA HCV oznaczono z użyciem testu Roche TaqMan; miano RNA HCV pacjenta może różnić się z wizyty na wizytę.

*Dorośli uprzednio nieleczeni z marskością wątroby lub bez marskości wątroby – badanie ION-1 (badanie 0102) – Genotyp 1*

ION-1 było randomizowanym, otwartym badaniem oceniającym 12- i 24-tygodniowe leczenie ledipaswirem/sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny u 865 uprzednio nieleczonych pacjentów z pWZW C genotypu 1, w tym pacjentów z marskością wątroby (przydzielanych losowo w stosunku 1:1:1:1). Randomizacja była stratyfikowana według występowania lub niewystępowania marskości wątroby i genotypu HCV (1a wobec 1b).

**Tabela 9: Charakterystyka demograficzna i początkowa w badaniu ION-1**

<b>Charakterystyka pacjenta</b>	<b>LDV/SOF 12 tygodni (n = 214)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 12 tygodni (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF 24 tygodnie (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 24 tygodnie (n = 217)</b>	<b>SUMA (n = 865)</b>
Wiek (w latach): mediana (zakres)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Płeć męska	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Rasa: Czarna/afro-amerykańska	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Biała	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Genotyp 1a <sup>a</sup>	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Genotyp IL28CC	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Skala Metavir określona na podstawie FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Niemożliwe do oceny	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a. U dwóch pacjentów w grupie 12-tygodniowego leczenia LDV/SOF, u jednego pacjenta w grupie 12-tygodniowego leczenia LDV/SOF+RBV, u dwóch pacjentów w grupie 24-tygodniowego leczenia LDV/SOF oraz u dwóch pacjentów w grupie 24-tygodniowego leczenia LDV/SOF+RBV nie potwierdzono podtypu genotypu 1.

b. Dostępne wyniki badania FibroTest przeliczono na wyniki w skali Metavir w następujący sposób: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabela 10: Odsetki odpowiedzi w badaniu ION-1**

	<b>LDV/SOF 12 tygodni (n = 214)</b>	<b>LDV/SOF + RBV 12 tygodni (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF 24 tygodnie (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF + RBV 24 tygodnie (n = 217)</b>
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Wynik u pacjentów bez SVR</i>				
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/213 <sup>a</sup>	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Nawrót <sup>b</sup>	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Inny <sup>c</sup>	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Odsetki SVR dla wybranych podgrup</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Genotyp 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Marskość wątroby<sup>d</sup></i>				
Nie	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Tak	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a. Jeden pacjent został wykluczony z grupy 12-tygodniowego leczenia LDV/SOF oraz jeden pacjent został wykluczony z grupy 24-tygodniowego leczenia LDV/SOF+RBV, ponieważ obaj pacjenci byli zakażeni pWZV C genotypu 4.

b. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV < LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

c. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

d. Pacjenci z nieokreślonym statusem marskości wątroby zostali wyłączeni z analizy tej podgrupy.

### *Dorośli uprzednio leczeni z marskością wątroby lub bez marskości wątroby – badanie ION-2 (badanie 0109) – Genotyp 1*

ION-2 było randomizowanym, otwartym badaniem oceniającym 12- i 24-tygodniowe leczenie ledipaswirem/sofosbuwirem i z rybawiryną lub bez rybawiryny (przydzielanie losowe w stosunku 1:1:1:1) u pacjentów zakażonych HCV genotypu 1 z marskością wątroby lub bez marskości wątroby, u których nie powiodło się uprzednie leczenie schematem opartym na interferonie, w tym schematami zawierającymi inhibitor proteazy HCV. Randomizacja była stratyfikowana według występowania lub niewystępowania marskości wątroby, genotypu HCV (1a wobec 1b) i odpowiedzi na uprzednie leczenie HCV (nawrót/przełom wobec braku reakcji).

**Tabela 11: Charakterystyka demograficzna i początkowa w badaniu ION-2**

<b>Charakterystyka pacjenta</b>	<b>LDV/SOF 12 tygodni (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 12 tygodni (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 tygodnie (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 24 tygodnie (n = 111)</b>	<b>SUMA (n = 440)</b>
Wiek (w latach): mediana (zakres)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Płeć męska	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Rasa: Czarna/ afro-amerykańska	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Biała	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Genotyp 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Uprzednie leczenie HCV</i>					
PEG-IFN i RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) <sup>a</sup>
Inhibitor proteazy HCV + PEG-IFN + RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) <sup>a</sup>
Genotyp IL28CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Skala Metavir określona na podstawie FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Niemożliwe do oceny	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a. U jednego pacjenta w grupie 24-tygodniowego leczenia LDV/SOF i jednego pacjenta w grupie 24-tygodniowego leczenia LDV/SOF + RBV nie powiodło się wcześniejsze leczenie w schemacie opartym na niepegylowanym interferonie.

b. Dostępne wyniki badania FibroTest przeliczono na wyniki w skali Metavir w następujący sposób: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabela 12: Odsetki odpowiedzi w badaniu ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 tygodni (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF +RBV 12 tygodni (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 tygodnie (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF +RBV 24 tygodnie (n = 111)</b>
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Wynik u pacjentów bez SVR</i>				
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Nawrót <sup>a</sup>	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Inny <sup>b</sup>	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Odsetki SVR dla wybranych podgrup</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Genotyp 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Marskość wątroby</i>				
Nie	95% (83/87)	100% (88/88) <sup>c</sup>	99% (85/86) <sup>c</sup>	99% (88/89)
Tak <sup>d</sup>	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Uprzednie leczenie HCV</i>				
PEG-IFN + RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Inhibitor proteazy HCV + PEG-IFN + RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV < LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

b. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

c. Pacjenci z nieokreślonym statusem marskości wątroby zostali wyłączeni z analizy tej podgrupy.

d. Wynik w skali Metavir = 4 lub wynik Ishak  $\geq$  5 w oparciu o biopsję wątroby lub wynik badania FibroTest > 0,75 i (APRI) > 2.

Tabela 13 przedstawia odsetki nawrotów w 12-tygodniowych schematach leczenia (z rybawiryną lub bez rybawiryny) dla wybranych podgrup (patrz również poprzedni punkt „Wpływ początkowych wariantów HCV związanych z opornością na wynik leczenia”). Wśród pacjentów bez marskości wątroby nawroty następowały wyłącznie w przypadku występowania początkowego RAV NS5A i podczas leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem bez rybawiryny. Wśród pacjentów z marskością wątroby nawroty następowały w przypadku obu schematów leczenia i niezależnie od występowania lub niewystępowania początkowego RAV NS5A.

**Tabela 13: Odsetki nawrotów dla wybranych podgrup w badaniu ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 tygodni (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 tygodni (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 tygodni (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 tygodni (n = 111)</b>
Liczba pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie po jego zakończeniu	108	111	109	110
<i>Marskość wątroby</i>				
Nie	5% (4/86) <sup>a</sup>	0% (0/88) <sup>b</sup>	0% (0/86) <sup>b</sup>	0% (0/88)
Tak	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Obecność początkowych podstawień NS5A związanych z opornością<sup>c</sup></i>				
Nie	3% (3/91) <sup>d</sup>	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) <sup>f</sup>
Tak	24% (4/17) <sup>e</sup>	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a. U wszystkich 4 pacjentów bez marskości wątroby, u których wystąpił nawrót, występowały początkowe polimorfizmy NS5A związane z opornością.

b. Pacjenci z nieokreślonym statusem marskości wątroby zostali wyłączeni z analizy tej podgrupy.

c. Analiza (głębokiego sekwencjonowania) obejmowała początkowe polimorfizmy NS5A związane z opornością, które wiązały się z > 2,5-krotną zmianą w EC<sub>50</sub> (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L311/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T i Y93C/F/H/N/S dla zakażenia HCV genotypu 1a oraz L311/F/M/V, P32L, P58D, A92K i Y93C/H/N/S dla zakażenia HCV genotypu 1b).

d. 3 z tych 3 pacjentów miało marskość wątroby.

e. 0 z tych 4 pacjentów miało marskość wątroby.

f. Jeden pacjent osiągnął miano wirusa < LLOQ po zakończeniu leczenia i miał niepełne dane dotyczące początkowego NS5A oraz został wykluczony z analizy.

### *Dorośli uprzednio leczeni z marskością wątroby – badanie SIRIUS – Genotyp 1*

Badanie SIRIUS obejmowało pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby, u których najpierw nie powiodło się leczenie pegylovanym interferonem (PEG-IFN) i rybawiryną, a następnie nie powiodło się leczenie schematem składającym się z pegylowanego interferonu, rybawiryny i inhibitora proteazy NS3/4A. Marskość wątroby określono na podstawie biopsji, badań Fibroscan (> 12,5 kPa) lub FibroTest > 0,75 oraz wskaźnika stosunku AspAT do płytek krwi (ang. *AST: platelet ratio index*, APRI) wynoszącego > 2.

W badaniu (kontrolowanym placebo podwójnie zaślepienie) oceniano 24-tygodniowe leczenie ledipaswirem/sofosbuwirem (z zastosowaniem placebo dla rybawiryny) wobec 12-tygodniowego leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem z rybawiryną. Pacjenci w tej ostatniej grupie leczenia otrzymywali placebo (dla ledipaswiru/sofosbuwiru i rybawiryny) w ciągu pierwszych 12 tygodni, a następnie zaślepienie leczenie substancją czynną w ciągu kolejnych 12 tygodni. Pacjenci byli stratyfikowani według genotypu HCV (1a wobec 1b) i wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (w zależności od tego, czy osiągnęli RNA HCV < LLOQ).

Charakterystyka demograficzna i początkowa była zrównoważona w obu grupach terapeutycznych. Mediana wieku wynosiła 56 lat (zakres: od 23 do 77); 74% pacjentów stanowili mężczyźni; 97% było rasy białej; 63% miało zakażenie HCV genotypu 1a; 94% miało allele IL28B inne niż CC (CT lub TT).

Spośród 155 włączonych pacjentów, 1 pacjent przerwał leczenie, podczas otrzymywania placebo. Spośród pozostałych 154 pacjentów, łącznie 149 osiągnęło SVR12 w obu grup terapeutycznych: 96% (74/77) pacjentów w grupie otrzymującej ledipaswir/sofosbuwir i rybawirynę przez 12 tygodni i 97% (75/77) pacjentów w grupie otrzymującej ledipaswir/sofosbuwir przez 24 tygodnie. Wszystkich 5 pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, miało nawrót choroby po odpowiedzi na zakończenie leczenia (patrz powyżej punkt „Oporność” – „W badaniach klinicznych”).

### *Uprzednio leczeni dorośli, u których nie powiodło się leczenie sofosbuwirem i rybawiryną z PEG-IFN lub bez PEG-IFN*

Skuteczność ledipaswiru/sofosbuwiru u pacjentów, u których nie powiodło się uprzednie leczenie sofosbuwirem i rybawiryną z PEG-IFN lub bez PEG-IFN, potwierdzają dwa badania kliniczne. W badaniu 1118, 44 pacjentów z zakażeniem genotypu 1, w tym 12 pacjentów z marskością wątroby, u których nie powiodło się uprzednie leczenie sofosbuwirem, rybawiryną i PEG-IFN lub sofosbuwirem i rybawiryną, było leczonych ledipaswirem/sofosbuwirem i rybawiryną przez 12 tygodni. SVR wynosiło 100% (44/44). W badaniu ION-4 włączono 13 pacjentów z równoczesnym zakażeniem HCV/HIV-1 genotypu 1, w tym 1 pacjenta z marskością wątroby, u których nie powiodło się uprzednie leczenie schematem sofosbuwir i rybawiryna. Po 12 tygodniach leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem SVR wynosiło 100% (13/13).

### *Dorośli z równoczesnym zakażeniem HCV/HIV – badanie ION-4*

ION-4 było otwartym badaniem klinicznym, oceniającym bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 12-tygodniowego leczenia ledipaswirem/sofosbuwirem bez rybawiryny u uprzednio nieleczonych i uprzednio leczonych na HCV pacjentów z CHC genotypu 1 lub 4 oraz równoczesnym zakażeniem HIV-1. U uprzednio leczonych pacjentów nie powiodło się uprzednie leczenie PEG-IFN i rybawiryną z inhibitorem proteazy HCV lub bez inhibitora proteazy HCV, lub sofosbuwirem i rybawiryną z PEG-IFN lub bez PEG-IFN. Pacjenci przyjmowali stabilne leczenie antyretrowirusowe przeciw HIV-1, które obejmowało emtrycyabinę/fumaran tenofowiru dizoproksylu, podawane z efawirenzem, ryliwiryną lub raltegrawirem.

Mediana wieku wynosiła 52 lata (zakres: od 26 do 72); 82% pacjentów stanowili mężczyźni; 61% było rasy białej; 34% było rasy czarnej; 75% miało zakażenie HCV genotypu 1a; 2% miało zakażenie genotypu 4; 76% miało allele IL28B inne niż CC (CT lub TT) a 20% miało skompensowaną marskość wątroby. 55% pacjentów było uprzednio leczonych.

**Tabela 14: Odsetki odpowiedzi w badaniu ION-4.**

	<b>LDV/SOF 12 tygodni (n = 335)</b>
SVR	96% (321/335) <sup>a</sup>
<i>Wynik u pacjentów bez SVR</i>	
Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia	< 1% (2/335)
Nawrót <sup>b</sup>	3% (10/333)
Inny <sup>c</sup>	< 1% (2/335)
<i>Odsetki SVR dla wybranych podgrup</i>	
Pacjenci z marskością wątroby	94% (63/67)
Uprzednio leczeni pacjenci z marskością wątroby	98% (46/47)

a. Do badania włączono 8 pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 4, przy czym 8/8 osiągnęło SVR12.

b. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV < LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

c. Inny obejmuje pacjentów, którzy nie uzyskali SVR i nie spełnili kryteriów niepowodzenia wirusologicznego (np. niedostępny do dalszych obserwacji).

#### *Dorośli z równoczesnym zakażeniem HCV/HIV – ERADICATE*

Badanie ERADICATE było otwartym badaniem oceniającym 12-tygodniowe leczenie ledipaswirem/sofosbuwirem z udziałem 50 pacjentów z pWZW C genotypu 1 z równoczesnym zakażeniem HIV. Żaden z pacjentów nie otrzymywał uprzednio leczenia HCV i żaden nie miał marskości wątroby; 26% (13/50) nie otrzymywało uprzednio leczenia antyretrowirusowego HIV, natomiast 74% (37/50) pacjentów otrzymywało równocześnie terapię antyretrowirusową HIV. W momencie analizy przejściowej 40 pacjentów osiągnęło 12 tydzień po leczeniu, a odsetek SVR12 wyniósł 98% (39/40).

#### *Pacjenci oczekujący na przeszczepienie wątroby lub po przeszczepieniu wątroby – SOLAR-1*

SOLAR-1 jest otwartym, wielośrodkowym badaniem oceniającym 12 i 24-tygodniowe leczenie ledipaswirem/sofosbuwirem i rybawiryną u pacjentów z pWZW C genotypu 1 lub 4, którzy mają zaawansowaną chorobę wątroby i (lub) przeszli przeszczepienie wątroby. Ocenianych jest siedem populacji pacjentów (pacjenci ze zdekompensowaną marskością wątroby [CPT B i C] przed przeszczepieniem; po przeszczepieniu, bez marskości; po przeszczepieniu, CPT A; po przeszczepieniu, CPT B; po przeszczepieniu, CPT C; po przeszczepieniu, CPT A; po przeszczepieniu – cholestatyczne włókniejące zapalenie wątroby [ang. *fibrosing cholestatic hepatitis*, FCH]). Nie objęto pacjentów z wynikiem > 12 w skali CPT.

**Tabela 15: Odsetki odpowiedzi (SVR12) w badaniu SOLAR-1**

	<b>LDV/SOF+RBV 12 tygodni (n = 168)<sup>a</sup></b>		<b>LDV/SOF+RBV 24 tygodnie (n = 163)<sup>a</sup></b>	
	<b>SVR</b>	<b>Nawrót</b>	<b>SVR</b>	<b>Nawrót</b>
<i>Przed przeszczepieniem</i>				
CPT B	87% (26/30)	10,3% (3/29)	89% (24/27)	4,0% (1/25)
CPT C	86% (19/22)	5,0% (1/20)	87% (20/23)	9,1% (2/22)
<i>Po przeszczepieniu</i>				
Skala Metavir F0-F3	96% (53/55)	3,6% (2/55)	98% (55/56)	0% (0/55)
CPT A <sup>b</sup>	96% (25/26)	0% (0/25)	96% (24/25)	0% (0/24)
CPT B <sup>b</sup>	85% (22/26)	4,3% (1/23)	88% (23/26)	0% (0/23)
CPT C <sup>b</sup>	60% (3/5)	40,0% (2/5)	75% (3/4)	25% (1/4)
FCH	100% (4/4)	0% (0/4)	100% (2/2)	0% (0/2)

a. U 6 pacjentów (u 1 w 12-tygodniowej grupie terapeutycznej, u 5 w 24-tygodniowej grupie terapeutycznej)

z RNA HCV < LLOQ podczas ostatniego pomiaru przed przeszczepieniem, dokonano przeszczepienia przed SVR12 i nie byli oni objęci analizami SVR12 oraz nawrotów. Tylko pacjenci, którzy wykazali SVR12 lub nawrót, byli objęci w analizach nawrotów.

b. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = 5-6 w skali CPT (skompensowana), CPT B = 7-9 w skali CPT (zdekompensowana), CPT C = 10-12 w skali CPT (zdekompensowana).

Spośród 169 pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby (CPT B lub C przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu), dokonano oceny pacjentów, którzy osiągnęli SVR12

i których dane laboratoryjne z 12. tygodnia po leczeniu były dostępne (np. nie obejmując pacjentów, którzy zmarli, u których przeprowadzono przeszczepienie lub odnośnie których brakowało danych w tym punkcie czasowym), pod kątem zmian ich wyników w skali modelu końcowego stadium choroby wątroby (ang. *model for end-stage liver disease*, MELD) i skali CPT.

*Zmiana wyniku w skali MELD:* U odpowiednio 53% (72/135) i 21% (28/135) pacjentów nastąpiła poprawa lub odnotowano brak zmiany wyniku w skali MELD, licząc od wartości początkowej do 4. tygodnia po leczeniu. Spośród 35 pacjentów z wynikiem na skali MELD  $\geq 15$  na początku badania, u 63% (22/35) wynik w skali MELD wynosił  $<15$  w 12. tygodniu po leczeniu. Obserwowana poprawa wyników w skali MELD była spowodowana głównie przez poprawę stężenia bilirubiny całkowitej.

*Zmiana w CPT:* odpowiednio u 59% (79/133) i 34% (45/133) pacjentów nastąpiła poprawa lub odnotowano brak zmiany wyniku w skali CPT, licząc od wartości początkowej do 12. tygodnia po leczeniu. Spośród 39 pacjentów z marskością CPT C na początku badania, 56% (22/39) miało marskość CPT B w 12. tygodniu po leczeniu. Spośród 99 pacjentów z marskością CPT B na początku badania, 29% (27/92) miało marskość CPT A w 12. tygodniu po leczeniu. Obserwowana poprawa wyników w skali CPT była spowodowana głównie przez poprawę stężenia bilirubiny całkowitej oraz albuminy.

*Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w genotypie 2, 3, 4, 5 i 6 (patrz również punkt 4.4)*  
W badaniach II fazy z małą liczbę pacjentów dokonano oceny ledipaswiru/sofosbuwiru w leczeniu zakażenia HCV niebędącego genotypem 1, jak przedstawiono poniżej.

Do badań klinicznych włączono pacjentów z marskością lub bez marskości wątroby, uprzednio nieleczonych lub u których nie powiodło się uprzednie leczenie z zastosowaniem PEG-IFN + rybawiryny +/- inhibitora proteazy HCV.

W leczeniu zakażenia genotypu 2, 4, 5 i 6 podawano ledipaswir/sofosbuwir bez rybawiryny przez 12 tygodni (tabela 16). W przypadku zakażenia genotypu 3 podawano ledipaswir/sofosbuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny również przez 12 tygodni (tabela 17).

**Tabela 16: Odsetki odpowiedzi (SVR12) w leczeniu pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 2, 4, 5 i 6 ledipaswirem/sofosbuwirem przez 12 tygodni**

Badanie	GT	n	UL <sup>a</sup>	SVR12		Nawrót <sup>b</sup>
				Łącznie	Marskość wątroby	
Badanie 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Badanie 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Badanie 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Badanie 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a. UL: liczba uprzednio leczonych pacjentów.

b. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV  $<$  LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.



**Tabela 17: Odsetki odpowiedzi (SVR12) u pacjentów z zakażeniem HCV genotypu 3 (ELECTRON-2)**

	LDV/SOF+RBV 12 tygodni		LDV/SOF 12 tygodni	
	SVR	Nawrót <sup>a</sup>	SVR	Nawrót <sup>a</sup>
<i>Uprzednio nieleczeni pacjenci</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Pacjenci bez marskości wątroby	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Pacjenci z marskością wątroby	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Uprzednio leczeni pacjenci</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NB	NB
Pacjenci bez marskości wątroby	89% (25/28)	7% (2/27)	NB	NB
Pacjenci z marskością wątroby	73% (16/22)	27% (6/22)	NB	NB

NB: nie przeprowadzono badań.

a. Mianownikiem dla nawrotu jest liczba pacjentów z RNA HCV < LLOQ podczas ostatniej oceny w czasie leczenia.

### *Dzieci i młodzież*

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ledipaswiru/sofosbuwiru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym ledipaswiru/sofosbuwiru pacjentom zakażonym HCV, mediana maksymalnego stężenia ledipaswiru w osoczu była obserwowana 4,0 godziny po podaniu dawki. Sofosbuwir był wchłaniany szybko i mediana maksymalnego stężenia w osoczu była obserwowana ~ 1 godzinę po podaniu dawki. Mediana maksymalnego stężenia GS-331007 w osoczu była obserwowana 4 godziny po podaniu dawki.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji u pacjentów z zakażeniem HCV średnia geometryczna  $AUC_{0-24}$  w stanie stacjonarnym dla ledipaswiru ( $n = 2\ 113$ ), sofosbuwiru ( $n = 1\ 542$ ) i GS-331007 ( $n = 2\ 113$ ) wynosiła odpowiednio 7 290, 1 320 i 12 000 ng•h/ml.  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym dla ledipaswiru, sofosbuwiru i GS-331007 wynosiło odpowiednio 323, 618 i 707 ng/ml.  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  dla sofosbuwiru i GS-331007 były podobne u zdrowych osób dorosłych i pacjentów z zakażeniem HCV. W porównaniu do osób zdrowych ( $n = 191$ ),  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  dla ledipaswiru były odpowiednio o 24% mniejsze i 32% mniejsze u pacjentów zakażonych HCV.  $AUC$  dla ledipaswiru jest proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 3 do 100 mg.  $AUC$  dla sofosbuwiru i GS-331007 są prawie proporcjonalne do dawki w zakresie dawek od 200 mg do 400 mg.

### *Wpływ pokarmu*

W porównaniu do przyjmowania na czczo, podanie dawki pojedynczej ledipaswiru/sofosbuwiru z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczów lub o dużej zawartości tłuszczów zwiększało  $AUC_{0-inf}$  dla sofosbuwiru około 2-krotnie, ale nie miało znacznego wpływu na  $C_{max}$  sofosbuwiru. Narażenie na GS-331007 i ledipaswir nie było zmienione w obecności któregośkolwiek z rodzajów posiłku. Produkt Harvoni można podawać bez względu na spożywanie posiłku.

### Dystrybucja

Ledipaswir wiąże się w > 99,8% z białkami osocza ludzkiego. Po podaniu pojedynczej dawki 90 mg ledipaswiru znakowanego [<sup>14</sup>C] u osób zdrowych stosunek radioaktywności [<sup>14</sup>C] we krwi do osocza mięsili się w zakresie od 0,51 do 0,66.

Sofosbuwir wiąże się w około 61-65% z białkami osocza ludzkiego, a wiązanie jest niezależne od stężenia leku w zakresie od 1 µg/ml do 20 µg/ml. Wiązanie GS-331007 z białkami było minimalne w osoczu ludzkim. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru znakowanego [<sup>14</sup>C] u osób zdrowych stosunek radioaktywności [<sup>14</sup>C] we krwi do osocza wynosił około 0,7.

### Metabolizm

*In vitro* nie obserwowano wykrywalnego metabolizmu ledipaswiru przez ludzkie CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4. Obserwowano dowody na wolny metabolizm tlenowy na drodze nieznanego mechanizmu. Po podaniu pojedynczej dawki 90 mg ledipaswiru znakowanego [<sup>14</sup>C] za ogólnoustrojowe narażenie odpowiada prawie wyłącznie lek macierzysty (> 98%). Niezmieniony ledipaswir jest również głównym rodzajem występującym w kale.

Sofosbuwir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do farmakologicznie czynnej postaci trifosforanu analogu nukleozydu GS-461203. Nie obserwuje się występowania aktywnego metabolitu. Aktywacyjny szlak metaboliczny obejmuje sekwencyjną hydrolizę reszty karboksyloestrowej katalizowaną przez ludzką katepsynę A lub karboksyloesterazę 1 i rozpad fosforamidazowy przez białko triady histydynowej wiążące nukleotydy 1, a następnie fosforylację przez szlak biosyntezy nukleotydów pirymidynowych. Defosforylacja prowadzi do utworzenia metabolitu nukleozydowego GS-331007, którego nie można skutecznie poddać ponownej fosforylacji i który nie wykazuje aktywności przeciw HCV *in vitro*. W przypadku ledipaswiru/sofosbuwiru GS-331007 odpowiada za około 85% całkowitego narażenia ogólnoustrojowego na lek.

### Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 90 mg ledipaswiru znakowanego [<sup>14</sup>C] średni całkowity odzysk radioaktywności [<sup>14</sup>C] w kale i moczu wynosił 87%, z czego większość dawki radioaktywnej odzyskano w kale (86%). Niezmieniony ledipaswir wydalany w kale stanowił średnio 70% podanej dawki, a metabolit tlenowy M19 stanowił 2,2% dawki. Dane te wskazują, że wydalanie niezmiennego ledipaswiru z żółcią jest główną drogą eliminacji, a wydalanie przez nerki jest drugorzędną drogą eliminacji (około 1%). Mediana końcowych okresów półtrwania ledipaswiru u zdrowych ochotników po podaniu ledipaswiru/sofosbuwiru na czczo wynosiła 47 godzin.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg sofosbuwiru znakowanego [<sup>14</sup>C], średni całkowity odzysk dawki był większy niż 92%, z czego około 80%, 14% i 2,5% było odzyskane odpowiednio w moczu, kale i wydychanym powietrzu. Większość dawki sofosbuwiru odzyskanej w moczu stanowił GS-331007 (78%), podczas gdy 3,5% było odzyskane w postaci sofosbuwiru. Dane te wskazują, że klirens nerkowy jest głównym szlakiem eliminacji GS-331007 z dużą częścią aktywnie wydalaną. Mediana końcowych okresów półtrwania sofosbuwiru i GS-331007 po podaniu ledipaswiru/sofosbuwiru wynosiła odpowiednio 0,5 i 27 godzin.

Ani ledipaswir, ani sofosbuwir nie są substratami dla transporterów wychwyty przez wątrobę, transportera kationów organicznych (ang. *Organic Cation Transporter*, OCT) 1, polipeptydu transportującego aniony organiczne (ang. *Organic Anion-Transporting Polypeptide*, OATP) 1B1 ani dla OATP1B3. GS-331007 nie jest substratem dla transporterów nerkowych, w tym transportera kationów organicznych (OAT)1, OAT3 ani OCT2.

### Potencjalny wpływ ledipaswiru/sofosbuwiru *in vitro* na inne produkty lecznicze

W stężeniach osiągniętych w warunkach klinicznych ledipaswir nie jest inhibitorem transporterów wątrobowych, w tym OATP 1B1 lub 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, transportera usuwania wielu leków i związków toksycznych (ang. *Multidrug and Toxic Compound Extrusion*, MATE) 1, transporterów białka oporności wielolekowej (ang. *Multidrug Resistance Protein*, MRP) 2 lub MRP4. Sofosbuwir i GS-331007 nie są inhibitorami transporterów leków P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, a GS-331007 nie jest inhibitorem OAT1, OCT2 i MATE1.

Sofosbuwir i GS-331007 nie są inhibitorami ani induktorami enzymów CYP ani urydynodifosforanu glukuronozylotransferazy (UGT) 1A1.

## Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych grupach pacjentów

### *Rasa i płeć*

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce ledipaswiru, sofosbuwiru lub GS-331007 ze względu na rasę. Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce sofosbuwiru lub GS-331007 ze względu na płeć. AUC i  $C_{max}$  dla ledipaswiru były odpowiednio o 77% i 58% większe u kobiet niż u mężczyzn; jednak związek między płcią a narażeniem na ledipaswir nie był uznany za istotny klinicznie.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Analiza farmakokinetyki w populacji pacjentów z zakażeniem HCV wykazała, że w analizowanym zakresie wieku (od 18 do 80 lat) wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na narażenie na ledipaswir, sofosbuwir lub GS-331007. Badania kliniczne ledipaswiru/sofosbuwiru obejmowały 235 pacjentów (8,6% całkowitej liczby pacjentów) w wieku 65 lat i starszych.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Farmakokinetykę ledipaswiru badano przy dawce pojedynczej 90 mg ledipaswiru u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min według wzoru Cockcrofta-Gaulta, mediana [zakres] CrCl 22 [17-29] ml/min). Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce ledipaswiru pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV, z łagodnymi (eGFR  $\geq$  50 i < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), umiarkowanymi (eGFR  $\geq$  30 i < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i u pacjentów z ESRD wymagających hemodializy po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru. W przypadku pacjentów z prawidłową czynnością nerek (eGFR > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), AUC<sub>0-inf</sub> dla sofosbuwiru było odpowiednio o 61%, 107% i 171% większe w przypadku łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności nerek, podczas gdy AUC<sub>0-inf</sub> dla GS-331007 było odpowiednio o 55%, 88% i 451% większe. U pacjentów z ESRD, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, AUC<sub>0-inf</sub> dla sofosbuwiru było o 28% większe w przypadku podania dawki sofosbuwiru 1 godzinę przed hemodializą wobec o 60% większego w przypadku podania dawki sofosbuwiru 1 godzinę po hemodializie. AUC<sub>0-inf</sub> GS-331007 u pacjentów z ESRD, którym podawano sofosbuwir 1 godzinę przed hemodializą lub 1 godzinę po hemodializie, był odpowiednio co najmniej 10-krotnie i 20-krotnie większy. GS-331007 jest skutecznie usuwany za pomocą hemodializy ze współczynnikiem ekstrakcji wynoszącym 53%. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg sofosbuwiru 4-godzinna hemodializa usuwała 18% podanej dawki sofosbuwiru. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sofosbuwiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ESRD.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Farmakokinetykę ledipaswiru badano przy dawce pojedynczej 90 mg ledipaswiru u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji CPT). Narażenie osoczowe na ledipaswir (AUC<sub>inf</sub>) było podobne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i kontrolnych pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Analiza farmakokinetyki populacji u pacjentów z zakażeniem HCV wykazała, że marskość wątroby nie miała istotnego klinicznie wpływu na narażenie na ledipaswir.

Farmakokinetykę sofosbuwiru badano po 7-dniowym podawaniu dawki 400 mg sofosbuwiru u pacjentów zakażonych HCV z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B i C według klasyfikacji CPT). W stosunku do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, AUC<sub>0-24</sub> dla sofosbuwiru było odpowiednio o 126% i 143% większe w przypadku umiarkowanych i ciężkich zaburzeń czynności wątroby, podczas gdy AUC<sub>0-24</sub> dla GS-331007 było odpowiednio o 18% i 9% większe. Analiza farmakokinetyki populacji u pacjentów z zakażeniem HCV wykazała, że marskość wątroby nie miała istotnego klinicznie wpływu na narażenie na sofosbuwir i GS-331007.

### *Masa ciała*

Masa ciała nie miała znaczącego wpływu na narażenie na sofosbuwir w oparciu o analizę farmakokinetyki populacji. Narażenie na ledipaswir zmniejsza się wraz ze zwiększaniem się masy ciała, ale zależność ta nie wydaje się istotna klinicznie.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono farmakokinetyki ledipaswiru, sofosbuwiru i GS-331007 u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Ledipaswir

W badaniach na szczurach i psach nie zidentyfikowano docelowych narządów działania toksycznego ledipaswiru przy narażeniu AUC wynoszącym około 7-krotności narażenia u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej.

Ledipaswir nie był genotoksyczny w szeregu testów *in vitro* lub *in vivo*, w tym testach mutagenności bakteryjnej, aberracji chromosomowej przy użyciu limfocytów z ludzkiej krwi obwodowej i testach mikrojądrowych *in vivo* u szczurów.

W 6-miesięcznym badaniu na transgenicznym szczurze rasH2 przy narażeniu 26-krotnie większym niż narażenie u ludzi, ledipaswir nie okazał się rakotwórczy. Badanie nad rakotwórczością na szczurach jest w toku.

Ledipaswir nie dawał działań niepożądanych wpływających na kojarzenie i płodność. U samic szczurów średnia liczba ciałek żółtych i miejsc zagnieżdżenia była nieznacznie zmniejszona przy narażeniu matki wynoszącym 6-krotność narażenia u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej. Przy poziomie bez obserwowanego działania, narażenie AUC na ledipaswir wynosiło u samców i samic odpowiednio 7- i 3-krotność narażenia u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej.

Nie obserwowano działania teratogenne w badaniach toksyczności rozwojowej ledipaswiru u szczurów i królików.

W badaniu przed- i pourodzeniowym u szczurów, przy dawce toksycznej dla matki, rozwijające się potomstwo szczurów miało średnio zmniejszoną masę ciała i średnio zmniejszony przyrost masy ciała w przypadku narażenia *in utero* (poprzez dawkę przyjmowaną przez matkę) i podczas laktacji (poprzez mleko matki) przy narażeniu matki wynoszącym 4-krotność narażenia u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej. Nie stwierdzono wpływu na przeżycie, rozwój fizyczny i rozwój zachowania oraz zdolności rozrodcze u potomstwa przy narażeniu matki podobnym do narażenia u ludzi przy zalecanej dawce klinicznej.

W przypadku podawania szczurom w okresie laktacji, ledipaswir wykrywano w osoczu szczurów karmionych piersią prawdopodobnie z powodu przenikania ledipaswiru do mleka.

### Sofosbuwir

W badaniach toksykologicznych po podaniu dawki wielokrotnej szczurom i psom, duże dawki diastereomerycznej mieszaniny 1:1 powodowały działania niepożądane ze strony wątroby (psy) i serca (szczury) oraz reakcje żołądkowo-jelitowe (psy). Nie było możliwe oznaczenie narażenia na sofosbuwir w badaniach na gryzoniach, prawdopodobnie z powodu dużej aktywności esterazy. Jednak narażenie na główny metabolit GS-331007 po podaniu dawek powodujących działania niepożądane było 16-krotnie (szczury) i 71-krotnie (psy) większe niż narażenie kliniczne po podaniu 400 mg sofosbuwiru. W badaniach toksyczności przewlekłej nie zaobserwowano zmian w wątrobie ani sercu przy narażeniu 5-krotnie (szczury) i 16-krotnie (psy) większym niż narażenie kliniczne. W 2-letnich badaniach nad rakotwórczością nie zaobserwowano zmian w wątrobie ani sercu przy narażeniu 17-krotnie (myszy) i 9-krotnie (szczury) większym niż narażenie kliniczne.

Sofosbuvir nie był genotoksyczny w szeregu testów *in vitro* lub *in vivo*, w tym w testach mutagenności bakteryjnej, aberracji chromosomowej przy użyciu limfocytów z ludzkiej krwi obwodowej i testach mikrojądrowych *in vivo* u myszy.

Badania nad rakotwórczością u myszy i szczurów nie wskazują na potencjał rakotwórczy sofosbuviru podawanego w dawkach do 600 mg/kg/dobę u myszy i 750 mg/kg/dobę u szczurów. Narażenie na GS-331007 w tych badaniach było do 17-krotnie (myszy) i 9-krotnie (szczury) większe niż narażenie kliniczne po podaniu 400 mg sofosbuviru.

Sofosbuvir nie miał wpływu na żywotność zarodków i płodów ani na płodność u szczurów i nie miał działania teratogennego w badaniach rozwoju szczurów i królików. Nie zgłaszano działań niepożądanych związanych z zachowaniem, reprodukcją ani rozwojem potomstwa u szczurów. W badaniach na królikach narażenie na sofosbuvir było 6-krotnie większe niż oczekiwane narażenie kliniczne. W badaniach na szczurach nie było możliwe oznaczenie narażenia na sofosbuvir, ale wartości graniczne narażenia w oparciu o główny metabolit u ludzi były około 5-krotnie większe niż narażenie kliniczne po podaniu 400 mg sofosbuviru.

Pochodne sofosbuviru były transportowane przez łożysko u ciężarnych szczurów i do mleka karmiących szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Kopowidon

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek

Makrogol 3350

Talk

Lak aluminiowy żółcieni pomarańczowej FCF (E110)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki Harvoni są dostarczane w butelkach z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierających 28 tabletek powlekanych z osuszającym żelem krzemionkowym i watą poliestrową.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: pudełko tekturowe zawierające 1 butelkę z 28 tabletkami powlekanyimi i pudełko tekturowe zawierające 84 (3 butelki po 28 tabletek) tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 listopada 2014

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**



Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
W celu oceny nawrotów raka wątrobowokomórkowego w związku ze stosowaniem produktu Harvoni, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia, na podstawie zatwierzonego protokołu, prospektywnego badania bezpieczeństwa stosowania i przedstawienia jego wyników, podając dane uzyskane w kohorcie ściśle określonej grupy pacjentów. Raport końcowy ma być złożony nie później niż w:	II kwartale 2021 roku

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ  
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**OZNAKOWANIE BUTELKI I PUDEŁKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Harvoni 90 mg/400 mg tabletki powlekane  
ledipaswir/sofosbuwir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg ledipaswiru i 400 mg sofosbuwiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę i lak aluminiowy żółcieni pomarańczowej FCF (E110). Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych  
84 (3 butelki po 28 tabletek) tabletki powlekane.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gilead Sciences International Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/958/001 28 tabletek powlekanych  
EU/1/14/958/002 84 (3 butelki po 28 tabletek) tabletki powlekane

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Harvoni [Tylko na opakowaniach zewnętrznych]

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Harvoni 90 mg/400 mg tabletki powlekane ledipaswir/sofosbuwir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

#### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Harvoni i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Harvoni
3. Jak przyjmować lek Harvoni
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Harvoni
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Harvoni i w jakim celu się go stosuje**

Harvoni jest lekiem zawierającym substancje czynne – ledipaswir i sofosbuwir w jednej tabletkce. Jest stosowany do leczenia przewlekłego (długotrwałego) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

Zapalenie wątroby typu C jest zakażeniem wątroby spowodowanym wirusem. Substancje czynne leku działają wspólnie, blokując dwa różne białka niezbędne wirusowi do wzrostu i namnażania, co umożliwia trwałe wyeliminowanie zakażenia z organizmu.

Lek Harvoni jest czasem przyjmowany razem z innym lekiem o nazwie rybawiryna.

Jest bardzo ważne, aby pacjent przeczytał również ulotki innych leków, przyjmowanych z lekiem Harvoni. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących leków przyjmowanych przez pacjenta należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Harvoni**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Harvoni**

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na ledipaswir, sofosbuwir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 tej ulotki).

→ Jeśli powyższy punkt dotyczy pacjenta, **nie należy przyjmować leku Harvoni i należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.**

- **Jeśli pacjent obecnie przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:**
  - **ryfampicyna i ryfabutyna** (antybiotyki stosowane do leczenia zakażeń, w tym gruźlicy);
  - **ziele dziurawca zwyczajnego** (*Hypericum perforatum* – lek ziołowy stosowany do leczenia depresji);
  - **karbamazepina, fenobarbital i fenytoina** (leki stosowane do leczenia padaczki i zapobiegania napadom drgawkowym);
  - **rozuwastatyna** (lek stosowany do leczenia wysokiego stężenia cholesterolu).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz będzie wiedział czy którekolwiek z poniższych schorzeń dotyczy pacjenta oraz weźmie je pod uwagę przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem leku Harvoni.

- **inne problemy z wątrobą** poza wirusowym zapaleniem wątroby typu C, na przykład:
  - **jeśli pacjent czeka na przeszczepienie wątroby;**
  - **jeśli występuje** aktualnie lub wcześniej występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta.
- **problemy z nerkami**, ponieważ nie zbadano dokładnie stosowania leku Harvoni u pacjentów z poważnymi problemami z nerkami.
- **trwające leczenie zakażenia HIV**, ponieważ lekarz może chcieć dokładniej obserwować pacjenta.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Harvoni należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent aktualnie przyjmuje lub przyjmował w ciągu ostatnich kilku miesięcy amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca (lekarz może rozważyć alternatywne metody leczenia).

**Należy natychmiast powiadomić lekarza** o przyjmowaniu którychkolwiek leków na problemy z sercem oraz jeśli w trakcie leczenia wystąpią:

- duszności,
- zawroty głowy,
- kołatanie serca,
- omdlenie.

### Badania krwi

Lekarz zleci wykonanie badania krwi przed rozpoczęciem, w czasie i po zakończeniu stosowania leku Harvoni. Jest to robione, aby:

- lekarz mógł podjąć decyzję, czy pacjent ma przyjmować lek Harvoni i przez jaki okres;
- lekarz mógł potwierdzić, że leczenie zadziałało i u pacjenta nie występuje wirus zapalenia wątroby typu C.

### Dzieci i młodzież

Leku tego nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie leku Harvoni u dzieci i młodzieży nie było dotychczas badane.

### Lek Harvoni a inne leki

**Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce** o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków ziołowych i leków, które wydawane są bez recepty.

Warfaryna i inne podobne leki zwane antagonistami witaminy K, stosowane w celu rozrzedzenia krwi. Lekarz może zwiększyć częstość wykonywania badań krwi, aby sprawdzić jej krzepliwość.

W przypadku wątpliwości na temat przyjmowania innych leków należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.



### Niektóre z leków, których nie należy przyjmować z lekiem Harvoni:

- **Nie należy przyjmować żadnych innych leków zawierających sofosbuvir, jedną z substancji czynnych leku Harvoni.**
- **Nie należy przyjmować żadnych z następujących leków razem z produktem Harvoni:**
  - **ryfapentyna** (antybiotyk stosowany do leczenia zakażeń, w tym gruźlicy);
  - **okskarbazepina** (lek stosowany do leczenia padaczki i zapobiegania napadom drgawkowym);
  - **symeprewir** (lek stosowany do leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C);
  - **typranawir** (lek stosowany do leczenia zakażenia HIV).

Przyjmowanie leku Harvoni z którymkolwiek z tych leków może spowodować słabsze działanie leku Harvoni lub może nasilać działania niepożądane leków.

### Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- **amiodaron** stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca;
- **fumaran tenofowiru dizoproksylu** lub którykolwiek lek zawierający fumaran tenofowiru dizoproksylu, stosowany do leczenia zakażenia HIV;
- **digoksyna** stosowana do leczenia chorób serca;
- **dabigatran** stosowany do rozrzedzania krwi;
- **statyny** stosowane do leczenia dużego stężenia cholesterolu.

Stosowanie leku Harvoni z którymkolwiek z tych leków może spowodować, że nie będą one działały prawidłowo lub może nasilić działania niepożądane. Może być konieczne podanie pacjentowi przez lekarza innego leku lub dostosowanie dawki przyjmowanego leku.

- **Należy uzyskać poradę od lekarza lub farmaceuty**, jeśli pacjent przyjmuje leki stosowane do leczenia **wrzodów żołądka, zgagi lub refluksu**, w tym:
  - leki zobojętniające sok żołądkowy (takie jak wodorotlenek glinu i (lub) magnezu lub węglan wapnia). Należy je przyjąć co najmniej 4 godziny przed lub 4 godziny po leku Harvoni;
  - inhibitory pompy protonowej (takie jak omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol). Należy je przyjmować w tym samym czasie co lek Harvoni. Nie należy przyjmować inhibitorów pompy protonowej przed lekiem Harvoni. Lekarz może podać pacjentowi inny lek lub dostosować dawkę przyjmowanego leku;
  - antagoniści receptora H<sub>2</sub> (tacy jak famotydyna, cymetydyna, nizatydyna, ranitydyna). Lekarz może przepisać inny lek lub dostosować dawkę przyjmowanego leku.

Leki te mogą zmniejszać ilość ledipaswiru we krwi. Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków, lekarz przepisze inny lek do leczenia wrzodów żołądka, zgagi lub refluksu lub zaleci, w jaki sposób i kiedy należy przyjmować taki lek.

### Ciąża i antykoncepcja

Działanie leku Harvoni w czasie ciąży nie jest znane. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Należy unikać ciąży w przypadku stosowania leku Harvoni razem z rybawiryną. Rybawiryna może być bardzo szkodliwa dla nienarodzonego dziecka. Dlatego pacjentka i jej partner muszą podjąć szczególne środki ostrożności podczas aktywności seksualnej, jeśli istnieje możliwość zajścia w ciążę.

- Pacjentka lub jej partner muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Harvoni w skojarzeniu z rybawiryną i przez jakiś czas po jego zakończeniu. Jest bardzo ważne, aby pacjentka bardzo dokładnie przeczytała punkt „Ciąża” w ulotce dla pacjenta dołączonej do rybawiryny. Należy zapytać się lekarza, jaka jest odpowiednia dla pacjentki skuteczna metoda antykoncepcji.

- Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta zajdzie w ciążę w czasie stosowania leku Harvoni i rybawiryny lub w kolejnych miesiącach po leczeniu, konieczne jest niezwłoczne skontaktowanie się z lekarzem.

### **Karmienie piersią**

**Podczas stosowania leku Harvoni nie wolno karmić piersią.** Nie wiadomo, czy ledipaswir lub sofosbuwir, dwie substancje czynne leku Harvoni przenikają do ludzkiego mleka.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jeśli po przyjęciu leku pacjent czuje zmęczenie, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Lek Harvoni zawiera laktozę**

- **Należy powiadomić lekarza o nietolerancji laktozy lub innych cukrów.** Lek Harvoni zawiera laktozę jednowodną. Osoby nietolerujące laktozy lub, którym powiedziano, że nie tolerują innych cukrów przed przyjęciem tego leku powinny skonsultować się z lekarzem.

### **Lek Harvoni zawiera lak aluminiowy żółcieni pomarańczowej FCF (E110)**

- Przed przyjęciem tego leku, **należy poinformować lekarza, jeśli pacjent jest uczulony** na lak aluminiowy żółcieni pomarańczowej FCF, nazywany również „E110”.

## **3. Jak przyjmować lek Harvoni**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Zalecana dawka**

Zalecana dawka to **jedna tabletką raz na dobę**. Lekarz udzieli informacji przez ile tygodni należy przyjmować lek Harvoni.

Tabletkę należy połknąć w całości z pokarmem lub bez pokarmu. Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletki, ponieważ ma bardzo gorzki smak. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma problemy z połknięciem tabletek.

**Jeśli pacjent przyjmuje lek zobojętniający sok żołądkowy**, należy przyjmować go co najmniej 4 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po leku Harvoni.

**Jeśli pacjent przyjmuje inhibitor pompy protonowej**, należy przyjmować go w tym samym czasie co lek Harvoni. Nie przyjmować przed lekiem Harvoni.

**Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu leku Harvoni**, może to wpływać na stężenie leku Harvoni we krwi. Może to spowodować słabsze działanie leku Harvoni.

- Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty **w ciągu 5 godzin** od przyjęcia leku Harvoni, należy przyjąć następną tabletkę.
- Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty **po upływie 5 godzin** od przyjęcia leku Harvoni, nie należy brać kolejnej tabletki aż do następnej tabletki według zwykłego schematu.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Harvoni**

Jeśli pacjent przyjmie przypadkowo więcej niż zalecaną dawkę, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub najbliższym oddziałem ratunkowym w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą butelkę z tabletkami, aby móc łatwo opisać, jaki lek został przyjęty.

### **Pominięcie przyjęcia leku Harvoni**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki tego leku.

Jeśli pacjent pominie dawkę, powinien obliczyć, ile czasu upłynęło od ostatniego przyjęcia leku Harvoni:

- **Jeśli zauważy to w ciągu 18 godzin** od czasu, kiedy zwykle przyjmuje lek Harvoni, musi jak najszybciej przyjąć tabletkę. Następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.
- **Jeśli zauważy to po 18 godzinach lub później** od czasu, kiedy zwykle przyjmuje lek Harvoni, powinien odczekać i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch dawek w bliskim odstępie czasu).

#### **Nie przerywać przyjmowania leku Harvoni**

Nie przerywać przyjmowania tego leku, aż lekarz zaleci przerwanie. Jest bardzo ważne, aby pacjent zakończył pełny cykl leczenia, aby lek miał jak najlepszą możliwość wyleczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane. Podczas przyjmowania leku Harvoni może wystąpić jedno lub więcej z niżej wymienionych działań niepożądanych:

##### **Bardzo częste działania niepożądane**

*(mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)*

- ból głowy,
- zmęczenie.

##### **Częste działania niepożądane**

*(mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)*

- wysypka

##### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

**Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane**, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie**. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### **5. Jak przechowywać lek Harvoni**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce oraz na pudełku po: „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Harvoni

- **Substancje czynne to** ledipaswir i sofosbuwir. Każda tabletką powlekana zawiera 90 mg ledipaswiru i 400 mg sofosbuwiru.
- **Pozostałe składniki leku to:**  
*Rdzeń tabletki:*  
Kopowidon, laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian  
  
*Otoczka:*  
Alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol 3350, talk, lak aluminiowy żółcieni pomarańczowej FCF (E110)

### Jak wygląda lek Harvoni i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane to pomarańczowe tabletki w kształcie rombu, z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i „7985” na drugiej stronie. Tabletką ma długość 19 mm i szerokość 10 mm.

Każda butelka zawiera osuszający żel krzemionkowy (środek suszący), który należy trzymać w butelce, aby chronić tabletki. Osuszający żel krzemionkowy znajduje się w osobnej saszetce lub pojemniku i nie należy go połykać.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- pudełko tekturowe zawierające 1 butelkę z 28 tabletkami powlekanymi,
- pudełko tekturowe zawierające 3 butelki po 28 (84) tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

### Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 353 214 825999

**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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113700

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

**ZAŁĄCZNIK IV**  
**WNIOSKI NAUKOWE**

## Wnioski naukowe

Współzakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) nie jest rzadkie z uwagi na pokrywające się drogi przenoszenia. Wiadomo, że u współzakażonych pacjentów zakażenie HCV powoduje hamowanie replikacji HBV. Aspekty wirologiczne i immunologiczne współzakażenia HBV/HCV nie zostały w pełni poznane. Chociaż w przypadku podwójnego zakażenia aktywność i progresja choroby wątroby są na ogół cięższe, replikacja HBV ulega często zahamowaniu w obecności współzakażenia HCV. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (European Association for the Study of the Liver, EASL) dotyczące leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C odwołują się do potencjalnego ryzyka reaktywacji HBV w trakcie lub po eliminacji HCV.

Bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe (ang. direct-acting antiviral agents, DAA) celują w określone białka niestrukturalne wirusa zapalenia wątroby typu C i powodują przerwanie replikacji wirusa i zakażenia. Biorąc pod uwagę zwiększoną aktywność przeciw HCV i brak działania anty-HBV, ryzyko reaktywacji HBV może być większe w przypadku nowszych schematów leczenia niż w przypadku wcześniej dopuszczonych do obrotu leków przeciw HCV na bazie interferonu.

W literaturze (Balagopal i wsp., 2015; Collins i wsp., 2015; Ende i wsp., 2015) opisywano wzrost wirerii HBV po gwałtownym spadku wirerii HCV u pacjentów leczonych bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi (DAA) w schematach bez interferonu, a kolejne przypadki zidentyfikowano w bazie EudraVigilance. U niektórych ze zidentyfikowanych przypadków leczonych DAA wystąpiły poważne konsekwencje, w tym pogorszenie stanu wątroby, a co najmniej w jednym przypadku pacjent wymagał przeszczepienia wątroby.

Replikacja HBV po rozpoczęciu leczenia DAA przeciw zakażeniu HCV aktualnie nie jest opisana w drukach informacyjnych produktów obecnie dopuszczonych do obrotu i wobec poważnego charakteru opisanych epizodów, konieczności ingerencji w replikację HBV i biologicznego prawdopodobieństwa replikacji uznano, że uzasadnione są dalsze badania. Bieżąca procedura przekazania została zainicjowana przez Komisję Europejską (KE) w celu umożliwienia dalszych badań ryzyka replikacji wirusa zapalenia wątroby typu B po rozpoczęciu leczenia DAA i zalecenia wszelkich stosownych środków dla zminimalizowania ryzyka.

Po zainicjowaniu tego przeglądu wyniki z badania (Reig i wsp. 2016) przeprowadzonego między październikiem 2014 r. a grudniem 2015 r. na oddziałach hepatologii czterech szpitali uniwersyteckich w Hiszpanii u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) w wywiadzie leczonych DAA wskazywały na nieoczekiwane wczesny nawrót HCC.

Stwierdzono, że poza kwestią reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B należy także przeprowadzić dalsze badania dotyczące ryzyka raka wątrobowokomórkowego i zwrócić uwagę na odpowiednie środki dla zoptymalizowania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tych produktów leczniczych. W związku z tym w kwietniu 2016 r. Komisja Europejska rozszerzyła zakres procedury, aby umożliwić rozpatrzenie innych danych do oceny ryzyka raka wątrobowokomórkowego i jego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka dla wszystkich DAA w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Z uwagi na to, że obydwa wnioski dotyczące uruchomienia procedury są następstwem oceny danych wynikających z działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, KE zwróciła się o przyjęcie tej opinii do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) na podstawie zalecenia wydanego przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).

## **Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC**

W swojej ocenie PRAC uwzględnił wszystkie dane przekazane przez podmioty odpowiedzialne, jak również literaturę i dodatkowe informacje od naukowej grupy doradczej w związku z ryzykiem reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz nawrotem i wystąpieniem raka wątrobowokomórkowego.

### ***Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B***

Odnośnie do ryzyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, z uwagi na to, że przewlekłe zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HbsAg+) uznawano na ogół za kryterium wykluczenia i gromadzenie danych na temat serologii HBV i DNA nie było obowiązkowe w programie rozwoju leków DAA, dostępność informacji na temat reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B możliwych do uzyskania z przeprowadzonych badań klinicznych jest ograniczona. W związku z tym dane dotyczące reaktywacji HBV w przypadku leczenia DAA są głównie danymi porejstracyjnymi.

Dostępne dane dowodzą, że reaktywacja replikacji HBV może nastąpić w kontekście leczenia przewlekłego aktywnego zakażenia HCV przy zastosowaniu jakiejkolwiek formy skutecznego leczenia u pacjentów współzakażonych HBV i HCV. Reaktywacja może nastąpić głównie u pacjentów z wykrywalnym HBsAg i aktywną replikacją HBV na dowolnym poziomie, na podstawie oceny mierzalnych poziomów DNA HBV, ale także u pacjentów bez wykrywalnego HBsAg, ale z wykrywalnym przeciwciałem anti-HBc, u niewielkiego odsetka których może także występować aktywna replikacja HBV na różnym poziomie.

Pomimo że w literaturze opisano ciężkie, a nawet śmiertelne przypadki reaktywacji HBV, dostępne dane wskazują, że reaktywacja replikacji HBV może zazwyczaj być łagodna, bez konsekwencji klinicznych. Wpływ cech charakterystycznych przewlekłego zakażenia HCV, takich jak genotyp HCV, wiremia i wynik badania histopatologicznego, na ryzyko wystąpienia reaktywacji HBV jest niemożliwy do wyjaśnienia na podstawie dostępnych danych. Można jednak założyć, że pacjenci z bardziej zaawansowaną chorobą wątroby mogą być narażeni na większe ryzyko ciężkich powikłań klinicznych w razie wystąpienia reaktywacji HBV. Na ogół reaktywacja następowała w niedługim czasie po rozpoczęciu leczenia według schematu, który sugeruje korelację z szybkim spadkiem wirerii HCV, charakterystycznym dla dynamiki wirerii przy zastosowaniu DAA.

Ogólnie rzecz biorąc, PRAC był zdania, że istnieją dowody na ryzyko reaktywacji HBV u pacjentów współzakażonych HBV/HCV leczonych DAA i w związku z tym reaktywację HBV u współzakażonych pacjentów należy uznać za istotne zidentyfikowane ryzyko, które należy uważnie monitorować poprzez rutynowe działania w zakresie minimalizacji ryzyka.

W celu zminimalizowania ryzyka reaktywacji HBV PRAC zalecił, aby wszystkich pacjentów poddawać badaniom przesiewowym pod kątem zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia DAA i aby pacjentów wykazujących współzakażenie HBV/HCV monitorować i leczyć według aktualnych wytycznych klinicznych. Powyższe zalecenia powinny zostać uwzględnione w drukach informacyjnych, zawierających informacje dla personelu medycznego na temat tego ryzyka. Ponadto pacjentom należy zalecić konsultację lekarską, jeżeli kiedykolwiek byli zakażeni HBV, z uwagi na konieczność uważnego monitorowania.

### ***Rak wątrobowokomórkowy***

W kwestii przeglądu HCC w przypadku leczenia DAA zwrócono się do podmiotów odpowiedzialnych o przeprowadzenie kompleksowego przeglądu wszystkich dostępnych danych z badań klinicznych, badań obserwacyjnych, zgłoszeń spontanicznych i opublikowanej literatury dotyczących HCC u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu DAA.



Badanie Reig i wsp. (2016) wskazywało na sygnał nawrotu HCC u pacjentów leczonych DAA; podobne wyniki uzyskali Conti i wsp. (2016). Inne opublikowane dane z większych kohort nie potwierdzają tych ustaleń (Pol i wsp., 2016). Kohorty te nie zostały jednak zaplanowane w celu oceny nawrotu HCC (jak na przykład w przypadku kohorty ANRS CO22 HEPATHER) albo zawierały ograniczoną liczbę pacjentów z przebyłym HCC osiągających pełną odpowiedź radiologiczną, a następnie leczonych DAA (jak w kohorcie ANRS CO12 CirVir).

Ogólnie PRAC uznał, że uzasadnione są dalsze badania na potrzeby dodatkowego scharakteryzowania ryzyka nawrotu HCC związanego z DAA w celu wyjaśnienia pozostałych wątpliwości dotyczących tego potencjalnego ryzyka i rozstrzygnięcia konieczności wprowadzenia dodatkowych zaleceń w zakresie postępowania klinicznego. Uwzględniając wszystkie dostępne dane, PRAC był zdania, że podmioty odpowiedzialne powinny przeprowadzić prospektywne badanie bezpieczeństwa i przedstawić jego wyniki, z wykorzystaniem danych pochodzących z kohorty dobrze zdefiniowanej grupy pacjentów, na podstawie uzgodnionego protokołu z ustaleniem kryteriów włączenia i obserwacji pacjentów pod względem koordynacji w czasie i metody badań przesiewowych. Protokół tego badania powinien zostać przekazany do PRAC do 15 czerwca 2017 r., a końcowe wyniki badania do IV kwartału 2019 r.

Na podstawie ustaleń Reig i wsp. zgłoszono także wątpliwości dotyczące rozwoju HCC *de novo* u pacjentów z HCV z marskością wątroby leczonych DAA, ponieważ u tych pacjentów może występować jeszcze nierozpoznany HCC. Dane z badań klinicznych dotyczące częstości występowania nowych przypadków HCC wskazują na wyższe oszacowane wartości punktowe dla HCC po osiągnięciu SVR przy zastosowaniu schematów leczenia bez IFN w porównaniu ze schematami zawierającymi IFN, również w przypadku stratyfikacji według występowania marskości wątroby. Jednak stwierdzono trudność pełnego kontrolowania wpływu zmiennych zakłócających w tym nierandomizowanym porównaniu. Uznano jednak, że wpływ terapii DAA na częstość występowania i rodzaj HCC *de novo* powinien zostać poddany dalszym analizom przez podmioty odpowiedzialne poprzez prospektywne badanie w kohortach prowadzone u pacjentów zakażonych HCV z wyrównaną marskością wątroby (CPT-A) bez HCC w wywiadzie i leczonych DAA. Badania powinny w sposób prospektywny wychwytywać znane czynniki ryzyka HCC i okresowe badania obrazowe w celu rozpoznania HCC, według aktualnych europejskich wytycznych klinicznych (EASL). Ocena możliwości wykorzystania istniejących źródeł danych do tego celu powinna zostać przekazana do PRAC do 15 czerwca 2017 r. Gdyby wykorzystanie istniejących źródeł danych okazało się niemożliwe, należy przekazać propozycję prospektywnego gromadzenia danych.

PRAC był także zdania, że „wystąpienie raka wątrobowokomórkowego” i „nawrót raka wątrobowokomórkowego” należy uznać za istotne potencjalne ryzyko. Ponadto „pacjentów z przebyłym HCC” należy uznać za brakujące informacje, ponieważ tę populację wykluczono z dostępnych badań klinicznych. Należy odpowiednio zaktualizować RMP dotyczący odpowiednich produktów leczniczych.

W rezultacie PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających DAA pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia poprawek w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

### **Podstawy zalecenia PRAC**

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z powodu danych otrzymanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (DAA) wskazanych w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.
- PRAC przeanalizował całość danych przedstawionych na piśmie oraz w trakcie ustnych wyjaśnień podmiotów odpowiedzialnych w związku z ryzykiem reaktywacji wirusowego

zapalenia wątroby typu B i wątpliwościami wynikającymi z doniesień dotyczących raka wątrobowokomórkowego u pacjentów stosujących DAA, jak również wyniki spotkania naukowej grupy doradczej na temat HIV/chorób wirusowych.

- Odnośnie do reaktywacji HBV PRAC stwierdził, że dostępne dane dostarczają dowodów na ryzyko reaktywacji HBV u pacjentów współzakażonych HBV/HCV leczonych DAA przeciw przewlekłemu zapaleniu wątroby typu C. PRAC był zdania, że wszystkich pacjentów należy poddawać badaniom przesiewowym pod kątem zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B przez wdrożeniem leczenia DAA. Pacjentów współzakażonych HBV/HCV należy monitorować w trakcie i po leczeniu zgodnie z bieżącym wytycznymi klinicznymi. Druki informacyjne będą zawierały ostrzeżenie informujące o ryzyku reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i odzwierciedlające te zalecenia.
- Odnośnie do ryzyka nawrotu HCC u pacjentów stosujących DAA PRAC uznał, że konieczne są dodatkowe dane na temat wpływu leczenia DAA na częstość występowania nawrotów HCC. Wszystkie podmioty odpowiedzialne dla DAA powinny przeprowadzić prospektywne badanie bezpieczeństwa w dobrze zdefiniowanej grupie pacjentów na podstawie uzgodnionego protokołu z ustaleniem kryteriów włączenia i obserwacji. Zachęca się do przeprowadzenia wspólnego badania.
- PRAC był także zdania, że wpływ terapii DAA na częstość występowania i rodzaj raka wątrobowokomórkowego de novo powinien zostać poddany dalszym analizom poprzez prospektywne badanie w kohortach u pacjentów zakażonych HCV z marskością wątroby. Zachęca się do przeprowadzenia wspólnego badania.

W świetle powyższego PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W rezultacie PRAC zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi i Viekirax.

### **Opinia CHMP oraz szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC**

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgodził się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

Zgodnie z zaleceniem PRAC w celu oceny nawrotu raka wątrobowokomórkowego związanego z bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi podmioty odpowiedzialne powinny przeprowadzić prospektywne badanie bezpieczeństwa z wykorzystaniem danych pochodzących z kohorty dobrze zdefiniowanej grupy pacjentów na podstawie uzgodnionego protokołu z ustaleniem kryteriów włączenia i obserwacji pacjentów pod względem koordynacji w czasie i metody badań przesiewowych.

Po dodatkowym rozważeniu harmonogramu proponowanego dla przedłożenia końcowego sprawozdania z badania i biorąc pod uwagę, że protokół ma być przekazany do 15 czerwca 2017 r., CHMP był zdania, że datę przedłożenia końcowego sprawozdania z badania należy przełożyć na II kwartał 2021 r., aby zapewnić odpowiedni czas na uzgodnienie wspólnego protokołu i zgromadzenie wystarczających danych umożliwiających właściwe rozwiązanie kwestii naukowych.

Dokonano stosownych poprawek w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Ponadto do IV kwartału 2019 r. należy przedstawić do oceny PRAC wyniki cząstkowe.

W ciągu 3 miesięcy od otrzymania niniejszej opinii CHMP należy odpowiednio zaktualizować RMP.

### **Wnioski ogólne**

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka leków Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi i Viekirax pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do druku informacyjnego oraz warunków, które opisano powyżej.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi i Viekirax.